

耳鼻咽喉科領域における Cefazolin の試用成績

柏崎 均・広瀬陽子

東北公済病院耳鼻科

菊田宣男

宮城第一総合病院耳鼻科

今度藤沢薬品中央研究所により合成された Cephalosporin の誘導体の一種である新抗生物質 Cefazolin (CEZ) を耳鼻咽喉科感染症に試用する機会を得たので、その臨床治療成績について報告する。最近 Cephalosporin 系抗生剤の進歩は著しく、すでに内服用の Cephalosporin 製剤も報告されている。本剤は *Cephalosporium acremonium* が産生する Cephalosporin C から得られる 7-Amino-cephalosporanic acid の 7 位に 1-(1H)-tetrazolacetyl 基を導入し、さらに 3 位の methyl 基につく acetoxy 基を 2-(5-methyl-1, 3, 4-thiadiazolyl)-thio 基で置換したものの Na 塩である。本剤の特徴は熱に安定で従来の Cephalosporin 製剤に比較して高い血中濃度が得られ、尿中排泄もきわめて良好な抗生剤で、他の Cephalosporin 誘導体と同じく耐性ブドウ球菌を含む広い抗菌スペクトルを有し、かつ殺菌的に作用する。日本化学療法学会総会(第18回)シンポジウムによれば他の Cephalosporin 製剤に劣らない優れた抗生剤である。

I 抗菌作用

i) ブドウ球菌に対する抗菌力

耳漏より分離したブドウ球菌23株を用い寒天平板希釈法(化学療法学会標準法)により Cefazolin (CEZ) と Cephaloridine (CER) に対する最小発育阻止濃度を測定し、両抗生剤の抗菌力を比較検討した。表1はその感受性分布である。

CEZ のブドウ球菌に対する最小発育阻止濃度は 0.39 mcg/ml から 1.56 mcg/ml の範囲にあり感受性分布の山は 0.39 mcg/ml (16株) で 70% を占めた。また同じブドウ球菌に対する、CER の最小発育阻止濃度は 0.1

表1 臨床材料より分離したブ菌に対する抗菌力

ブ菌	MIC (mcg/ml)										
	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
23株											
CEZ	16	5	2								
CER	17	4	2								

mcg/ml から 0.39 mcg/ml の範囲にあり 0.1 mcg/ml に感受性分布の山があつた。CEZ のブドウ球菌に対する抗菌力は CER にやや劣るようであつた。

ii) 緑膿菌, 変形菌, プロビデンシアに対する抗菌力
耳漏より分離したグラム陰性桿菌は緑膿菌 3 株, 変形菌 2 株, プロビデンシア 3 株であり, CEZ のそれらに対する最小発育阻止濃度は, いずれも 100mcg/ml 以上で発育が阻止されず, 抗菌力はのぞめなかつた。

II 臨床治療成績

i) 治療対象

治療対象は両病院耳鼻科外来を訪れた患者で表2に示すごとく40例を治療対象とした。

ii) 投与方法

成人の場合 CEZ 1g 1日1回筋注, 小人の場合 CEZ 500mg 1日1回筋注を原則とし, 場合により他の抗生剤, 消炎酵素剤を併用した。

iii) 臨床効果判定基準

効果判定は便宜的に著効, 有効, 無効の3段階に分けた。

著効(++): 投与5日以内に自他覚所見が改善され治癒したもの。

有効(+): 投与後10日以内に自他覚所見が改善され治癒したもの。

表2 CEZ の治療対象

臨床診断	性別		
	男	女	
急性化膿性中耳炎	9	4	13
慢性化膿性中耳炎	12	4	16
外耳瘻	2		2
急性腺窩性扁桃炎	2	3	5
咽後膿瘍		1	1
扁桃周囲膿瘍		1	1
慢性上顎洞炎	1		1
慢性乾燥性喉頭炎	1		1
計	27	13	40

表3 臨床成績

No.	症例	年齢性	診断名	分離菌	MIC感受性										投与量 ×日数	併用療法	効果			
					CEZ	CER	PC	ABPC	MDIPC	EM	TC	CP	SM	KM				CL		
1	H.S	8	♀ 右急性化膿性 中耳炎	黄色ブ菌	0.39	0.1	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	500mg×3		+
2	M.Y	4	♂ 右 " "	"	0.39	0.1	+	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	500mg×3		+
3	J.S	8	♂ 左 " "	"	0.39	0.1	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	500mg×2		+
4	T.S	19	♀ 右 " "	白色ブ菌	0.78	0.2	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	500mg×10		+
5	S.K	7	♂ 左 " "	黄色ブ菌	0.39	0.1	卅	卅	卅	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	500mg×4	鼓膜切開	+
6	K.S	6	♂ 右 " "	"	0.39	0.1	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	500mg×2		+
7	Y.A	5	♀ 左 " "	"	0.39	0.1	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	500mg×3	鼓膜切開	+
8	T.S	31	♂ 左 " "	"	0.78	0.2	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	1g×3		+
9	T.I	6	♂ 右 " "	"	0.39	0.1	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	500mg×3		+
10	T.S	5	♀ 右 " "	"	1.56	0.39	-	+	卅	卅	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	500mg×5		+
11	M.S	16	♂ 両 " "	"	0.39	0.1	-	卅	卅	卅	+	+	+	卅	卅	卅	卅	1g×3	鼓膜切開	+
12	K.S	4	♂ 左 " "	白色ブ菌	1.56	0.39	-	卅	+	-	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	500mg×3	鼓膜切開	+
13	H.S	5	♂ 右 " "	黄色ブ菌	0.39	0.1	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	500mg×5		+
14	U.T	27	♂ 両慢性化膿性 中耳炎	白色ブ菌	0.78	0.2	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	500mg×9	CM点耳	+
15	M.A	55	♂ 左 " "	白色ブ菌	0.39	0.1	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	1g×5	CM点耳	+
16	T.S	19	♂ 左 " "	プロビデン シア	>100	>100	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	500mg×6	CM点耳	-
17	Y.M	69	♂ 右 " "	黄色ブ菌	0.39	0.1	+	卅	卅	卅	+	卅	卅	+	-	-	-	500mg×10	プレデックス 点耳	+
18	Y.D	19	♀ 右中 " "	黄色ブ菌	0.39	0.1	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	1g×3	ビクシリン 4cap/日	+
19	T.K	32	♀ 左 " "	"	0.39	0.1	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	500mg×4	プレデックス 点耳	+
20	S.A	56	♂ 左 " "	"	0.39	0.1	+	卅	卅	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	1g×3		+
21	M.I	34	♂ 左 " "	白色ブ菌 グラム陰性	0.78	0.1	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	1g×4		+
22	T.A	7	♂ 左 " "	桿菌	>100	>100	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	500mg×7	Carbenicillin 点耳	-
23	K.T	37	♂ 右 " "	変形菌	>100	>100	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	1g×6		-
24	T.A	16	♀ 右 " "	"	>100	>100	-	卅	-	-	-	卅	-	卅	-	-	-	1g×6		-
25	K.S	40	♂ 右 " "	プロビデン シア	>100	>100	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	1g×7		-
26	T.S	26	♂ 右 " "	"	>100	>100	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	1g×6		-
27	A.Y	54	♀ 左 " "	緑膿菌	>100	>100	-	-	-	-	+	-	-	+	卅	-	-	1g×6		-
28	E.U	44	♂ 左 " "	"	>100	>100	-	-	-	-	-	-	-	+	卅	-	-	1g×7		-
29	G.N	39	♂ 右 " "	"	>100	>100	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	1g×7		-
30	T.O	10	♂ 右外耳瘻	黄色ブ菌	0.39	0.1	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	500mg×5		+
31	G.S	25	♂ 左 " "	"	0.39	0.1	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	1g×3		+
32	M.S	2	♀ 左咽後膿瘍 右頸部リンパ 腺炎	"	0.78	0.2	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	500mg×6	CM 250mg筋注 KM 300mg筋注	-
33	Y.S	26	♀ 右扁桃周囲膿 瘍	溶連菌			卅	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-	500mg×4	オラドール 6T/日 エリスロシシチン 800mg	+
34	T.S	19	♂ 急性腺窩性扁桃 炎	"			卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	500mg×4	オラドール 6T/日	+
35	M.S	48	♀ " "	"														500mg×3	オラドール 6T/日	+
36	N.T	36	♀ " "	肺炎球菌 ナイセリア			卅	卅	卅	卅	-	卅	卅	卅	-	-	-	500mg×3	オラドール 6T/日	+
37	Y.S	17	♀ " "	溶連菌			卅	+	+	+	卅	卅	卅	+	+	-	-	1g×3	オラドール 6T/日	+
38	A.Y	24	♀ " "	白色ブ菌 溶連菌			卅	-	-	卅	+	-	卅	卅	卅	-	-	1g×2	オラドール 6T/日	+
39	H.S	23	♂ 慢性上顎洞炎															1g×10	Proctase-P 3cap, リンコ シンネブライゼ-/日	+
40	S.S	48	♂ 慢性乾燥性喉 頭炎															1g×10	Proctase-P 3cap, リンコ シンネブライゼ-/日	-

表4 CEZ の疾患別治療成績

疾患	治療成績		
	著効	有効	無効
急性化膿性中耳炎	12	1	
慢性化膿性中耳炎	3	4	9
外耳瘻	2		
腺窩性扁桃炎	5		
扁桃周囲膿瘍		1	
咽後膿瘍			1
慢性上顎洞炎		1	
慢性乾燥性喉頭炎			1
計	22	7	11
	(55%)	(17.5%)	(27.5%)
	72.5%		

無効(-): 治療開始後治癒傾向の全く認められなかつたもの。

iv) 治療成績

治療成績は表3, 4に示すごとくであるが, それらについて概説する。

(1) 急性化膿性中耳炎

表3のNo.1~No.13までの症例で3例(No.4, No.8, No.11)を除いて大部分は4才~8才までの小児例である。ほとんどが感冒後耳痛または耳漏を主訴として来院し, 耳漏中より黄色ブ菌11株, 白色ブ菌2株を分離した。その分離菌のMICは1.56mcg/ml 2株, 0.78mcg/ml 2株, 0.39mcg/ml 9株でほとんど0.39mcg/mlでありCEZに対する耐性株はなかつた。本症の治療日数は2日から10日で, 平均治療日数は4日でありその治療成績は, 著効12例, 有効1例で全例治癒した。

症例 No.3, No.6 主訴 耳漏

両症例は兄弟である。1週間前に感冒にかかり内科医で治療を受けていた。そのうち兄の方(No.3)が4日前より左耳漏をきたすようになり, 内科医でそのままPC注射を受けて治療していたが耳漏が消失せず, そのうち弟(No.6)が昨日より右耳漏を訴えたので専門医の治療を希望して来院した症例である。耳漏より両例とも黄色ブ菌を分離し, CEZ 500mg 1日1回筋注し, 2日間で耳漏の消失を認めた例で, 著効例のうちでも印象に残つた例である。

症例 No.12 主訴 発熱, 耳漏

この症例は, テラマイ 100mg 3日間使用してもなお耳漏消失せず第4病日目よりCEZ 500mg 1日1回筋注し, 2日間で耳漏を消失せしめた例でテラマイが奏効せずCEZの著効した症例である。

(2) 慢性化膿性中耳炎

No.14~No.29の16症例で, そのうち3例(No.21, No.24, No.27)は手術例である。最初耳漏よりの感受性検査の結果を待たず無差別に治療を開始したので結果的には緑膿菌, 変形菌を分離した症例も治療対象となつた。耳漏よりの分離菌は黄色ブ菌4株, 白色ブ菌3株, 緑膿菌3株, プロビデンシア3株, 変形菌2株, グラム陰性桿菌(腸内細菌類似)1株であり, その治療結果は著効3, 有効4, 無効9であつた。ブドウ球菌を分離した症例は全例有効で平均治療日数は5日であつた。これに対し緑膿菌, 変形菌, プロビデンシアを分離した例は全例無効であつた。

(3) 外耳瘻

表3のように2症例で, CEZ 0.5g~1g, 1日1回筋注した。疼痛, 腫脹, 排膿などの主症状が2~4日平均3日で軽快消失し3~5日で治癒した。耳漏中より2例とも黄色ブ菌を検出した。臨床効果は2例とも著効であつた。

(4) 急性腺窩性扁桃炎

表3に示したごとくNo.34~No.38の5症例で, CEZ 0.5g~1g, 1日1回筋注し, 咽頭痛, 嚥下痛, 発熱, 扁桃膿栓子などの主症状が2~4日平均3日で軽快消失した。扁桃膿栓子からは, 溶連菌及び白色ブ菌, 肺炎双球菌が検出された。いずれもCERに感受性があり5例とも著効例であつた。

(5) 扁桃周囲膿瘍

No.33 主訴 咽頭痛及び嚥下痛

4~5日前より咽頭痛で, 内科医にて治療していた。咽頭痛は軽快せず症状が次第にひどくなつたので当科を来院した。初診時所見は右扁桃腺腫脹及び扁桃周囲腫脹, 38°C発熱, 試験穿刺により膿汁を認め, 扁桃周囲膿瘍と診断し, CEZ 0.5g, 1日1回筋注し, Erythrocin Chewable 800mgを4回に分服した。翌日より37°Cに下熱, 咽頭痛も軽快, 4病日目に扁桃周囲腫脹も軽快した。切開せず治癒させ得た例であつた。

(6) 咽後膿瘍及び右化膿性頸部リンパ節炎

No.32 主訴 発熱, 呼吸困難

1週間前より38°C台の発熱が続き, 左後頸部リンパ腺腫脹に気づき耳鼻科医にて治療していたが下熱せず, リンパ腺腫脹も大きくなり呼吸困難気味になつてきたので当院小児科に入院した患者である。2日間CM 250mg, KM 300mg筋注したが下熱せず呼吸困難も軽快しないので当科に紹介された。初診時左後頸部に母指頭大のリンパ腺腫脹及び右咽頭後壁の腫脹を認め, 咽後膿瘍の診断のもとに穿刺排膿した。翌日より呼吸困難もとれ体温

も37°Cに下熱したが第3病日より再び38°Cに発熱してきた。CEZ 250 mg 1日2回筋注、KM 300 mg 筋注すると同時に頸部リンパ腺の穿刺排膿を3日間行なつたが下熱せず、ついに頸部リンパ腺の切開をせざるを得なかつた。切開排膿により下熱治癒せしめた。頸部リンパ腺よりの分離菌は黄色ブ菌で、感受性はPC(++)、AB-PC(+), MDI-PC(++), CER(++), SM(++), KM(++), CP(++), TC(++))であつた。CER(++))というのは黄色ブ菌ではまれな方である。黄色ブ菌分離例の唯一の無効例であつた。

(7) 慢性上顎洞炎

No. 39 主訴 鼻漏及び鼻閉

初診時鼻内所見で総鼻道、中鼻道に膿汁を認め一見して蓄膿症と診断できる所見で鼻X線所見でも上顎洞に陰影を認め手術適応と思われた。患者も手術的療法を希望し血液検査を行なつたところ血小板数2万、出血時間6分30秒、凝固時間9分、血色素量14.6g/dl、赤血球数 507×10^4 、白血球数10700という結果であり、内科的に精査したところ特発性血小板減少性紫斑病と診断され、上顎洞穿刺も含め一さいの手術的療法を断念した。CEZ 1g 1日1回筋注とリンコシン60mgのネブライザーを行いその間消炎酵素剤を併用した。大体1週間ぐらいで膿汁が減少し、患者の自覚症状も非常に改善され、患者が熱心に注射を望むので2週間の注射を行ない何等の副作用も認めなかつた。自覚的に症状も改善され有効例と思われた。

(8) 慢性乾燥性喉頭炎

No. 40 主訴 嚔声

この症例は数カ月前より嚔声で耳鼻科の治療を受けていたが症状が改善されないため当科を受診した。咽喉頭所見で鼻汁が咽頭後壁に落下し、更に喉頭の声門まで落ちていた。鼻内所見でも中鼻道と両側にポリープを認め、明らかな慢性上顎洞炎を認めた。これは鼻の手術をしなければ嚔声は治らないと説明したが手術療法を承諾せず、CEZ 1g 1日1回筋注と鼻腔へのリンコシン(60mg)ネブライザーを行なつた。更に蛋白分解酵素剤を併用した。この症例は3日間ぐらい注射すると自覚症状が軽快し患者が通院しなくなるので継続して治療観察が困難であつたが、注射をすると確かに自覚症状がらくになつたが、他覚的には膿汁の量はあまり減少しなかつた。効果は無効と判定した。

以上各症例について概説したが、その総合治療成績は表4に示すごとく、総対象40例中著効22例(55%)、有効7例(17.5%)、無効11例(27.5%)であり、著効、有効を合わせた有効率は72.5%であつた。

考 案

病巣より分離したブドウ球菌23株に対するCEZの抗菌力は寒天平板希釈法で0.39 mcg/mlから1.56 mcg/mlの範囲にあり、その感受性分布は0.39 mcg/mlに70%が集中し、PC耐性株に対しても低濃度で発育を阻止することが認められた。しかしグラム陰性桿菌である緑膿菌、変形菌、プロビデンシアに対しては100mcg/ml以上で発育が阻止されず、抗菌力のはのぞめなかつた。臨床成績でもブドウ球菌、溶連菌等のグラム陽性菌を検出した症例ではNo. 32を除いて全例有効であつた。No. 32は化膿性頸部リンパ腺炎を合併した例で病巣より分離した黄色ブ菌はCERに対して感受性があるにもかかわらず治癒できなかつたのは、発病から当科受診までの経過が長く10日間も他医で不十分な治療を行なつていたため、病状が進行したため保存的療法の限界を越えたものと思われる。耳漏よりグラム陰性桿菌を分離した症例は全例無効であつたが、これらは本来治療対象外とすべき症例であつた。したがつてこれらの症例(9例)を除く31例を治療対象とすると、治療成績は、著効22(71%)、有効7(22%)、無効2(7%)であり、著効、有効合わせて93%の有効率となる。以上の結果から耳鼻咽喉科領域の急性感染症だけを治療対象とすれば本剤は、他の抗生剤にまさるとも劣らぬ効果を発揮する優れた抗生剤であることがわかる。

結 語

1. 病巣より分離したブドウ球菌に対するCEZ及びCERの抗菌力を寒天平板希釈法により比較検討した。CEZの抗菌力は0.39 mcg/mlから1.56 mcg/mlの範囲にあり、その70%は0.39 mcg/mlに感受性分布が集中した。一方CERの抗菌力は0.1 mcg/mlから0.39 mcg/mlの範囲にあり、その感受性分布は0.1 mcg/ml(73%)にあつた。これに対してグラム陰性桿菌である緑膿菌、変形菌、プロビデンシアに対するCEZ及びCERの抗菌力は100mcg/ml以上で発育が阻止されず抗菌力のはのぞめなかつた。

2. 臨床成績ではグラム陽性菌を検出した、28例中1例を除いては全例有効(96%)であつた。総対象40例の治療成績は著効22(55%)、有効7(17.5%)、無効11(27.5%)で有効率は72.5%であつたが、緑膿菌、変形菌、プロビデンシアを検出した9例を除く31例を治療対象とした場合の有効率は著効22(71%)、有効7(22%)で93%であつた。

3. 本剤の使用により臨床的に副作用と思われる症状

を認めなかつた。

文 献

- 1) 石山俊次他：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の標準化について。Chemotherapy 16 (1) : 98 ~ 99, 1968
- 2) 三辺武右衛門他：合成 Cephalosporin による耳

鼻咽喉科感染症の治療成績。耳鼻咽喉科 38 (4) : 443~450, 1966

- 3) 藤沢薬品中央研究所 説明書
新 Cephalosporin 誘導体 Cefazolin について
- 4) 中沢昭三他：シンポジウム「セファゾリン」
第18回日本化学療法学会総会 1970. 岡山。

CLINICAL APPLICATION OF CEFAZOLIN FOR OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

HITOSHI KASHIWAZAKI and YOHKO HIROSE

Department of Otorhinolaryngology, Tohoku Kosai Hospital

NOBUO KIKUTA

Department of Otorhinolaryngology, Miyagi First General Hospital

Cefazolin was applied in the treatment of otorhinolaryngological infections, and the following results were obtained.

1. The sensitivity of 23 strains of clinically isolated *Staphylococci* to this antibiotic was determined by the agar plate dilution method. The MIC of Cefazolin for them ranged from 0.39 mcg/ml to 1.56 mcg/ml, and showed a peak at 0.39 mcg/ml (70%). These values were slightly higher than those of Cephaloridine. On the other hand, gram negative bacteria, i. e., *Proteus*, *Pseudomonas*, and *Providencia* isolated clinically were resistant to Cefazolin in concentrations of more than 100 mcg/ml.

2. The therapeutic effect in 40 patients with otorhinolaryngological infections was marked in 22 patients (55%) and good in 7 (17.5%), the total effectiveness rate being 72.5 per cent. When the nine patients, 2 with *Proteus*, 3 with *Pseudomonas*, 3 with *Providencia* and one with gram negative bacteria were excluded, the effectiveness rate was 96 per cent.

3. No side effect was observed.