

Cefazolin による耳鼻咽喉科感染症の治療成績

三辺武右衛門・上田良穂・村上温子・西崎恵子

関東通信病院第一臨床検査科

徐 慶一郎

関東通信病院耳鼻咽喉科

Cefazolin (以下 CEZ と略記) は藤沢薬品工業株式会社中央研究所にて開発された新 Cephalosporin 誘導体で, Cephalosporin C を酸分解して得られた 7-amino cephalosporanic acid を母核とし, 側鎖を変えることによつて半合成的につくられた新抗生物質である¹⁾。白色またはほとんど白色の結晶性粉末で, 水溶液の pH は 4.0~6.0 である。その化学構造式は図 1 のようである。

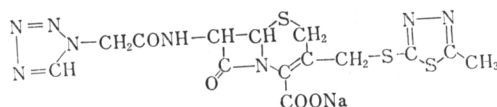


図 1 Cefazolin の化学構造式

CEZ はグラム陽性菌および *Pseudomonas* を除くグラム陰性菌にも, CER や CET と同様に, 広い抗菌スペクトルをもつことがわかつた^{2,3)}。

われわれは本剤について若干の基礎的検討を行ない, さらに耳鼻咽喉科感染症の治療に応用して, みるべき成績を収めたので報告する。

抗菌試験成績

1) 患者分離菌株に対する MIC 値

MIC 測定は, 寒天平板希釈法を用い, 培地としては, ミューラーヒントン改良培地, 接種菌は, トリプトソイブイオン 16 時間培養液を 100 倍に希釈し, これを滴下器を用いて, 抗生剤を予め含有させた寒天平板培地上に, 接種して測定を行なつた。

Cephalosporin C 系薬剤 CER, CET, CEX, CEZ の 4 種の抗生剤に対する *Staph. aureus* 9 株と *E. coli* 45 株に対する MIC 値の比較は表 1 のようで, CEZ の MIC 値は *Staph. aureus* に対しては 3.12~0.39 mcg/ml の間にあり, *E. coli* に対しては 0.78~12.5 mcg/ml の間にある (表 1)。

このうち *E. coli* 45 株に対する CEZ の MIC 値は CER 及び CEX のそれと比較すると CER, CEX の何れに対しても, CEZ の MIC 値がやや低く, 感性がよ

表 1 Cephalosporin C 系薬剤に対する *E. coli* と *Staph. aureus* の感性

	MIC (mcg/ml)									
	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.2	0.1
CET		4	32	6	3		②	②	③	②
CER			3	4	29	9				⑨
CEX		2	1	5	31	6①				⑧
CEZ			2	1	3①	21	17③	⑤		

○内数字は *Staph. aureus*, 他は *E. coli* の菌株数

り高いことが示された。これに反して *Staph. aureus* に対しては, CEZ の MIC 値がやや高めであることが表 1 の成績から推定される。また変形菌 5 株のうち 4 株は 3.13~12.5 mcg/ml でも増殖が阻止され, 他の 1 株は中等度耐性であつた。また緑膿菌の 4 株に対してはすべて高度耐性であつた。

2) *Staph. aureus* 増殖曲線に及ぼす CEZ の効果
Staph. aureus 増殖曲線に及ぼす薬剤の効果は Bio-photometer (Jouan) によつて調べた⁴⁾。

CER, CET, CEX, CEZ, 各 10 mcg/ml を 209 P 株培養対数期の初期に作用させると, いずれにも曲線の低下が認められ, 溶菌作用のあることが確かめられた (図 2)。

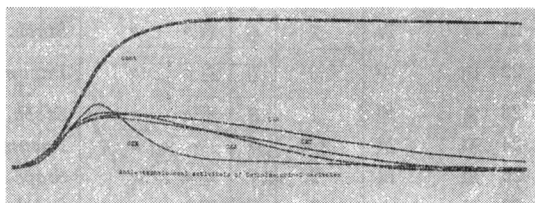


図 2

3) CEZ 投与後血清の *Staph. aureus* 209 P 株増殖曲線に及ぼす影響

a) CEZ 250 mg (筋注) 投与症例, 27 才, 男, 右急性化膿性中耳炎

投与前, 投与後 30分, 1時間, 3時間, 6時間の血清をそれぞれ 1ml ずつ, 各キューベットに投入, 最終的に 10倍に稀釈された血清の効果を増殖曲線に及ぼす効果から検討した。投与後の血清は投与後 30分から, 1時間後まで, すべて強い抗菌作用を有していることが, 増殖曲線の完全な上昇阻止からわかり, 3, 6時間後の血清では菌増殖抑制は充分ではなかつた (図 3)。

b) 500mg(筋注)投与症例, 44才, 男, 慢性副鼻腔炎
投与後の血清は, 投与後 30分から 6時間後まで, すべて強い抗菌作用を有していることが増殖曲線から明らかにされた (図 4)。

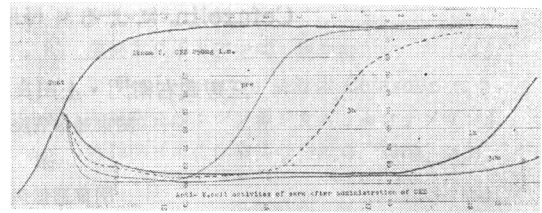


図 3

表 2 CEZ による化膿性中耳炎の治療成績

症 例	年 令 (才)	性	診 断 名	起 炎 菌	感受性		使 用 量			副作用	効果
					PC	CER	1 日量 (mg)	日数	総量 (g)		
1	1	♀	両急性中耳炎	<i>Staph. aur.</i>	+	++	250	1	0.25	発疹	中止
2	1 カ月	♀	" "	<i>Diploc.</i>	++	++	250×2	4	2.0	—	++
3	6	♀	" "	<i>Staph. aur.</i>	—	+	500	5	2.5	—	—
4	4	♀	" "	" "	"	"	250×2	4.5	2.25	—	++
5	1	♂	" "	<i>Staph. aur.</i>	+	++	500	7	3.5	—	+
6	1	♀	左" "	<i>Coccus. G(+)</i>	++	++	500	5	2.5	—	++
7	4	♂	" "	<i>Diploc.</i>	++	+++	500	4	2.0	—	++
8	3 カ月	♀	" "	<i>Staph. epiderm.</i>	++	++	250	3	0.75	—	++
9	1	♀	" "	" "	"	"	500	4	2.0	—	++
10	7	♂	右" "	<i>Staph. aur.</i>	+	++	500×2	5	5.0	—	++
11	6 カ月	♀	" "	no growth	"	"	125×2	6	1.5	—	+
12	2	♀	" "	<i>Pseud. Staph. aur.</i>	—	—	250×2	10	5.0	—	—
13	6	♂	" "	<i>Staph. aur.</i>	+++	+++	500	4	2.0	—	++
14	3	♂	" "	no growth	"	"	250	2	0.5	—	+
15	3	♂	左" "	<i>Staph. epiderm.</i>	+	+	500	4	2.0	—	+
16	4	♀	" "	<i>Staph. aur.</i>	+	++	250	3	0.75	—	+
17	10 カ月	♀	" "	<i>Pneumoc.</i>	++	++	250	3	0.75	—	++
18	5	♀	" "	<i>Staph. aur.</i>	+	++	500	4	2.0	—	++
19	10 カ月	♂	両" "	<i>Diploc.</i>	+	++	250	4	1.0	—	++
20	2	♀	" "	" "	"	"	250	4	1.0	—	++
21	2	♂	右" "	<i>Staph. aur.</i>	+	++	500 250	3 1	1.75	—	++
22	3	♂	左" "	<i>Pneumoc.</i>	++	++	250 250	2 3	1.75	—	++
23	1	♂	両" "	<i>Staph. aur.</i>	+	+	250 500	10 2	3.5	—	+
24	2/3	♀	" "	<i>Pneumoc.</i>	+	++	250	5	1.25	—	++
25	2	♀	左" "	<i>Staph. epiderm.</i>	+	++	500	4	2.0	—	++
26	4	♀	両" "	<i>Staph. aur.</i>	++	++	500 250	1 1	0.75	—	++
27	2	♂	右" "	no growth	++	++	500 250 500	2 4 15	2.0	—	++
28	8 カ月	♀	両" "	<i>Staph. aur.</i>	+++	+++	150 1,000	11 4	13.15	—	++
29	28	♂	右" "	" "	+	++	1,000	3	3.0	—	++
30	32	♀	右慢性中耳炎	" "	—	+	1,000	6	6.0	—	—

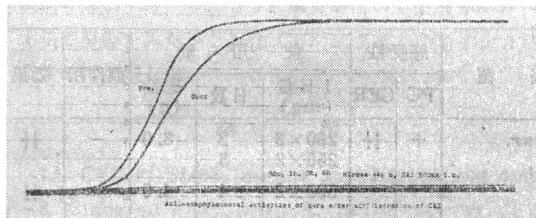


図 4

臨床成績

耳鼻咽喉科感染症について、CEZ による治療を行なった。治療対象は昭和44年12月から昭和45年6月にいたる7カ月間における患者について行なつた。

投与方法：成人においては1日量1000～1500mg，小児においては250～500mgを2～3回にわけて，筋肉内注射を行ない治療経過を観察した。治療効果の判定は投与5日以内に症状消退し，治癒と認められたものを著効(++)，治癒までに5日以上投与を要したものや軽快したものを有効(+)，無効(-)の3段階に分けて行なつた。

1) 化膿性中耳炎における治療成績(表2)

急性化膿性中耳炎29例，慢性化膿性中耳炎1例について治療を行なつた。急性症29例では著効を収めたもの20例，有効6例であつた。慢性症の1例においては治療効果はみられなかつた。

症例 7才，男，右急性化膿性中耳炎，面疔，麦粒腫

現病歴：1年来化膿性中耳炎が反復しておこるようになった。最近1週間前から右難聴がおこり，鼻や眼の痛みも訴えて3月4日入院した。

現症：一般所見尋常。右鼓膜は発赤腫脹し，左鼓膜には中等度の内陥がみられた。また左鼻前庭部は発赤腫脹して硬結を形成し，疼痛を訴えた。左眼瞼外下部に麦粒腫が生じて疼痛がみられた。右鼓膜切開を行ない，その耳漏から *Staph. aureus* が検出され，その感性は PC (+)，CER (++) であつた。レ線では右孔様突起部に軽度の陰影がみられた。そこで入院して CEZ による治療を行なつた(図5)。

治療経過：CEZ 500mg を1日2回筋注して，耳漏は著しく減少し，5日間，総量5gの使用にて中耳炎，面疔，麦粒腫に著効を収めた。

2) その他の感染症の治療成績

治療した症例は耳癬2例(そのうち1例は軟骨膜炎を合併した)，腺窩性扁桃炎3例，扁桃周囲膿瘍2例，喉頭蓋蜂窩織炎4例の計11例であつた。これらの症例は

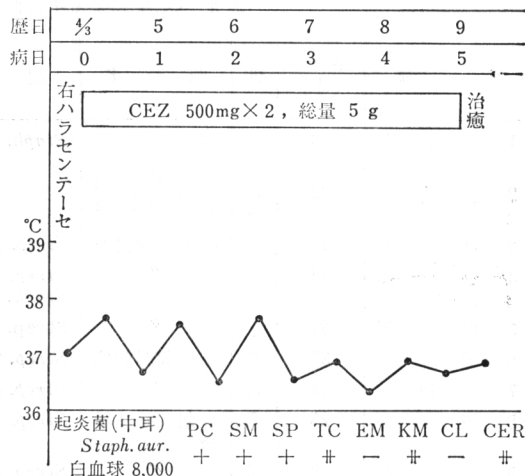


図5 症例 7才 男

右急性化膿性中耳炎，鼻癰，麦粒腫

CEZ を2～5日間の投与によつて，いずれも著効を収め治癒した(表3)。

次に症例を例示する。

症例 41才，男，右扁桃周囲膿瘍

現症歴：4日前から咽頭痛がおこり，発熱をみるようになり，一昨日から咽頭痛，嚥下痛は増強してきたので，12月11日受診した。

現症：体格栄養は尋常であるが，顔貌生気なく苦悶状であつた。体温38.8°C，右扁桃は発赤して，その周囲がかなり膨隆していた。膨隆部の穿刺により膿汁を証明し，*Streptococcus* (α) であることがわかり，白血球は9,600であつた。

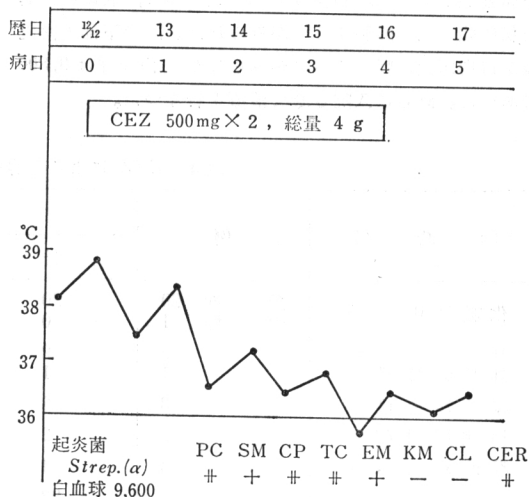


図6 症例

41才 男 右扁桃周囲膿瘍

表3 CEZ によるその他の耳鼻咽喉感染症の治療成績

症 例	年 令 (才)	性	診 断 名	起 炎 菌	感受性		使 用 量			副作用	効果
					PC	CER	1 日量 (mg)	日数	総量 (g)		
1	3	♂	耳 痛	<i>Staph. aur.</i>	+	++	250×3 250×2	2 3	3.0	—	++
2	26	♂	右 耳 痛 急性骨膜炎				500×2	4	4.0	—	++
3	40	♂	腺窩性扁桃炎	<i>Strep. (α)</i>	+	++	1000	2	2.0	—	++
4	24	♂	"	<i>Strep.</i> <i>Staph. aur.</i>	++ ++	++ ++	1000	2	2.0	—	++
5	31	♀	"	<i>Strep. (α, γ)</i>	++	++	500	3	1.5	—	++
6	37	♀	扁桃周囲膿瘍	<i>Strep. (α)</i>	++	++	500	3	1.5	—	++
7	41	♂	"	<i>Strep. (α)</i>	++	—	500×2	4	4.0	—	++
8	25	♂	喉頭蓋蜂窩織炎	<i>Strep. (α)</i>	++	—	500×2	3	3.0	—	++
9	50	♀	"	<i>Strep. (α)</i> <i>Strep. (β)</i>	++ ++	—	500	5	2.5	—	++
10			"		+	—	250×3 250×2	2 3	3.0	—	++
11	27	♂	"	<i>Strep. (α)</i>	++	++	500×3	5	7.5	—	++

治療経過：そこで CEZ 500mg を1日2回筋注して、2日目から体温は 37°C 代に下り、4日間、総量 4g の使用によって、扁桃周囲膿瘍は切開することなく治癒せしむることができた(図6)。

症例 27才, ♂, 喉頭蓋蜂窩織炎

現病歴：3月20日から咽頭痛、嚥下痛強く失声の状態となり、21日にはほとんど水も飲むこともできなくなったので23日来院した。

現症：体温 38.5°C, 顔貌苦悶状を呈し、咽頭痛、嚥下痛強烈であった。扁桃は発赤所見のみで、喉頭蓋は腸詰状に強く発赤腫脹するのがみられた。両顎下部のリンパ腺が母指頭大に腫脹するのがみられた。白血球は 9,800 であった。直ちに入院させて治療を行なった。

治療経過：局所麻酔の下に浮腫性腸詰状に腫脹した喉頭蓋に乱切を加えると、膿汁が流出した。膿からは *Streptococcus (α)* が検出され、その感性は PC(++), SM(+), CP(+), TC(++), EM(++), KM(—), CL(—), CER(++) であった。

そこで 500mg, 1日3回の注射を5日間使用して、喉頭蓋の浮腫性腫脹は消退し、嚥下痛もなくなり、著効を収めることができた。

CEZ による治療成績の総まとめは表4に示しておいた。

副 作 用

CEZ を耳鼻咽喉科感染症 41例に使用して、注射時の

表4 CEZ による耳鼻咽喉科感染症の治療成績

診 断 名	症 例 数	治 療 効 果			
		++	+	—	中 止
化膿性中耳炎	29	20	6	2	1
	1	0	0	1	0
耳 痛	2	2	0	0	0
外耳軟骨膜炎	1	1	0	0	0
腺窩性扁桃炎	3	3	0	0	0
扁桃周囲膿瘍	2	2	0	0	0
喉頭蜂窩織炎	4	4	0	0	0
計 (%)	42	32 (76.2%)	6 (14.3%)	3 (7.1%)	1 (2.4%)

疼痛を除いては、ショック症状は全くみられなかった。
1例に発疹をみたがこれは CEZ による治療を中止3日目後には消退した。

結 語

1. CEZ の *Staph. aureus* に対する抗菌力は 0.39 ~ 3.12 mcg/ml の間にあり、*E. coli* については CEZ は CER に比較し抗菌力が優れていることがみられた。
2. 変形菌に対しては CEZ は 3.13 ~ 12.5 mcg/ml で菌の増殖を阻止し、緑膿菌に対しては耐性であった。
3. CEZ 250, 500 mg 筋注後の血清の抗菌力を Biophotometer で観察するに、30分、1, 3, 6時間の10倍希釈の血清では 209P 株の増殖をよく阻止した。
4. 耳鼻咽喉科感染症42例に使用して著効32例(76.2%), 有効6例(14.3%), 無効3例(7.1%), 発疹のため中止したもの1例であった(表4)。
5. 41例の治療症例のうち、発疹を生じたもの1例みられたが、注射時の疼痛のほかは特別な副作用はみとめ

られなかった。

本稿の要旨は第18回日本化学療法学会総会において発表した。

文 献

- ① KARIYONE, K; H. HARADA, M. KURITA & T. TAKANO: Cefazolin, a new semisynthetic Cephalosporin antibiotic. J. Antibiotics 23: 131~136, 1970
- ② NISHIDA, M; T. MATSUBARA, T. MURAKAWA, Y. MINE, Y. YOKOTA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Cefazolin, a new semisynthetic Cephalosporin antibiotic. III. J. Antibiotics 23(4): 184, 1970
- ③ STEWART, G. T. & R. J. HOLT: Laboratory and clinical results with Cephaloridine. Lancet 1964—2: 1305~1309, 1964
- ④ 徐: Biophotometer の構造と使用法。メディカルサークル 12: 95~103 (1967)

RESULTS OF CEFAZOLIN TREATMENT OF VARIOUS INFECTIONS IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

BUEMON SAMBE, HARUKO MURAKAMI, RYOHO UEDA and KEIKO NISHIZAKI

Department of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

KEIICHIRO JO

The First Central Laboratories, Kanto Teishin Hospital

From the laboratory and clinical studies on Cefazolin, a new semi-synthetic antibiotic, the following results were obtained.

1. The MIC values of CEZ were a little higher against newly isolated *Staph. aureus* (9 strains), and a little lower against *E. coli* (45 strains), than those of other Cephalosporin C derivatives, such as Cephalothin, Cephaloridine and Cephalixin.
2. The bacteriolytic action of Cefazolin was observed from the automatically recorded growth curve of *Staph. aureus* 209 P strain, using Biophotometer Jouan. The same activity against the above strain was observed in the sera of patients receiving an intramuscular dose of CEZ 250 or 500 mg.
3. Cefazolin was clinically applied to 43 patients of ear, nose and throat infections and the results were as follows: remarkable in 32 patients (74.4%), moderate in 7 (16.3%) and ineffective in 3 (7%). The effectiveness ratio was 90.7%.
4. As for the side effect, eruption was encountered in one out of the 43 patients.