

耳鼻咽喉科感染症における Nafcillin の臨床的研究

三辺武右衛門・村上温子・西崎恵子

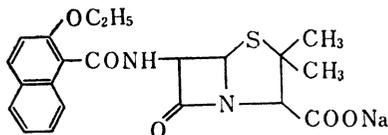
関東通信病院耳鼻咽喉科

徐慶一郎

関東通信病院第一臨床検査科

は し が き

Nafcillin (NF-PC) は米国のワイス社が開発した合成ペニシリンで、PC-G と同様の抗菌スペクトラムを有しグラム陽性菌および陰性球菌に有効である。PC-G 耐性菌に対しても Penicillinase で分解されることなく有効に働き、殺菌的作用を有しているといわれている。その化学名は Sodium 6-(2-ethoxy-1-naphthamido) penicillanate で、化学構成式は図のようである。



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、みるべき成績を収めたので報告する。

Staph. aureus の増殖曲線に及ぼす NF-PC の効果

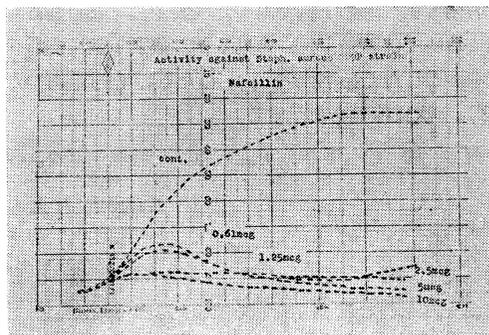
Biophotometer (Jouan) による増殖曲線の記録には各キユベット (10 ml) に 16 時間トリプトソイブイオン培養の *Staph. aureus* 209P 株菌液を最終濃度が 1000 倍になるように投入し、これに培養の最初から NF-PC の最終濃度が 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63 mcg/ml になるように添加投入観察した。

NF-PC 投与後の血清については、投与前、投与後 30 分、1 時間、3 時間、6 時間の血清を各 1 ml 宛キユベットに投入し、最終的に 10 倍稀釈されたものにつき自動記録した。

1. *Staph. aureus* 209P 株増殖曲線に及ぼす

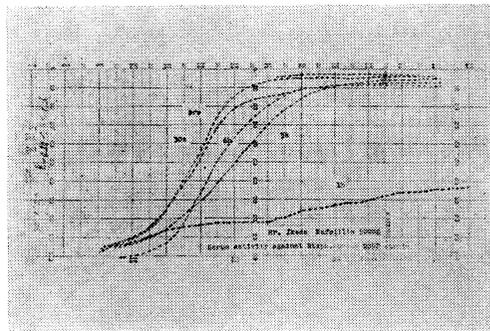
NF-PC の直接効果

NF-PC 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63 mcg/ml を 209P 株培養対数期の初期に作用させると、何れも増殖の阻止がみられた (図 2)。

図 2 : NF-PC の *Staph. aureus* 209P 株に対する抗菌作用2. NF-PC 投与後血清の *Staph. aureus*

209P 株増殖曲線に及ぼす影響

NF-PC 500 mg 経口投与前、投与後 30 分、1 時間、3 時間、6 時間の血清をそれぞれ 1 ml 宛各キユベットに投入し、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を行なった。投与後 1 時間後の血清では抗菌作用を有していることが、増殖曲線の上昇阻止から観察され、血中濃度のピークも投与後 1 時間にあることが推定された (図 3)。

図 3 : NF-PC 500 mg 投与後の血清 (10 倍稀釈) の *Staph. aureus* 209P 株に対する抗菌作用

臨床成績

耳鼻咽喉科感染症について、NF-PC 投与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 4 月にいたる 5 カ月間における患者について行なった。

投与方法：成人においては1日量 1000~1500 mg, 小児では 500~750 mg を2~4回に分け経口投与を行なった。治療効果の判定は投与5日以内に治癒したものを著効(++)、治癒に6日以上投与日数を要したものを軽快したものを有効(+), 無効(-)の3段階に分けて行なった。

1. 化膿性中耳炎における治療成績

急性化膿性中耳炎11例, 慢性化膿性中耳炎8例について治療を行なった。急性症11例では著効を収めたもの7例, 有効3例, 無効1例であつた(表1)。また慢性症8例においては著効1例, 有効5例, 無効1例, 内服後嘔気をおこしたため投与を中止したもの1例であつた(表2)。次に症例を例示する。

症例 6才, 男。右急性化膿性中耳炎。

現病歴：昭和45年2月下旬, 風邪をひき, 鼻漏が多量となり, 3月2日から11日まで CER 1日500 mg の投与を受けた。3月16日になお右耳痛, 難聴を訴えて来院した。

現症：一般所見尋常, 右鼓膜に発赤腫脹がみられ, 左鼓膜は内陥し発赤のみがみられた。右鼓膜の切開を行ない, 検出菌について感性テストを行なうに, *Staph. aureus* では PC++, SM++, CP+, TC+, KM+, EM++, CL-, CER+ にて, Genus *haemophilus* では PC++, SM++, CP++, TC++, KM++, EM++, CL++, CER++ の感性を示した。白血球は 8,000, 聴力検査では右耳は中等度の伝音性の難聴を示した。

治療経過：3月16日鼓膜切開を行ない, 排膿をはかり NF-PC 1日量 750 mg の経口投与を行なった。漸次耳漏は減少し, 9日間の投与, 総量 6.0 g にて鼓膜は乾燥し

表1 Nafcillin による急性化膿性中耳炎の治療成績

症例	年齢	性	診断名	起炎菌	感受性	使用量			副作用	効果
						PC	1日量(mg)	日数		
1	25	♀	急中耳炎(右)	<i>Staph. aureus</i>	+	1,000	8	8.0	-	+
2	27	♀	"(左)	<i>Staph. aureus</i>	++	1,000	4	4.0	-	++
3	23	♀	"(両)	<i>Staph. aureus</i>	++	1,000	6	6.0	-	++
4	29	♂	"(右)	<i>Staph. epiderm.</i>	+++	1,000 1,500	6 7	6.0 10.5	-	+
5	39	♂	"(左)	<i>Staph. epiderm.</i> <i>Pneumococcus</i>	+++ ++	1,500	7	10.5	-	-
6	57	♀	"(右)	no growth		1,000	4	4.0	-	++
7	33	♂	"(左)	no growth		1,500	4	10.5	-	++
8	9	♂	"(右)	no growth		500	3	1.5	-	++
9	12	♂	"(右)	<i>Staph. epiderm.</i>	++	750	3	2.25	-	++
10	6	♀	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Haemophilus</i>	++	750	8	6.00	-	+
11	12	♂	"(左)	<i>Pneumococcus</i>	+++	750	4	3	-	++

表2 Nafcillin による慢性化膿性中耳炎の治療成績

症例	年齢	性	診断名	起炎菌	感受性	使用量			副作用	効果
						PC	1日量(mg)	日数		
1	15	♂	慢性中耳炎(左)	<i>Staph. aureus</i> <i>Diplococcus</i>	++ +	1,500	13	29.5	-	+
2	18	♂	"(左)	<i>Staph. aureus</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Coccus</i>	①+ ②- ③+++	1,500	14	21.0	-	+
3	15	♂	"(左)	<i>Diplococcus</i>	+	1,000	5	5	-	+
4	32	♂	"(右)	<i>Staph. epiderm.</i>	+	1,500	6	9	-	+
5	42	♀	"(右)	<i>Staph. aureus</i>	++	1,000	5	5	-	+
6	40	♀	"(両)	<i>Pseudomonas</i> <i>Staph. epiderm.</i>	- +	1,500			吐気の	為中止
7	13	♀	"(左)	<i>Staph. aureus</i>	+++	1,500	4	6	-	+
8	7	♀	"(右) 乳様突起炎			1,000	4	4	-	-

表3 Nafcillin による副鼻腔炎の治療成績

症 例	年令	性	診 断 名	起 炎 菌	感受性	使 用 量			副作用	効果
					PC	1 日量 (mg)	投与 日数	総量 (g)		
1	33	♂	急前頭洞炎 (右)	<i>Staph. aureus</i>	++	1,500	8	12.0	-	+
2	19	♂	〃 (右)	<i>Diplococcus</i> <i>Strep. (α)</i>	++ +	1,500	15	22.5	-	-
3	15	♂	急性副鼻腔炎	<i>Staph. aureus</i> <i>Coccus</i>	+++ ++	1,000	9	9.0	-	+
4	22	♀	右急性前頭洞炎	<i>Bacill. (G-)</i>	-	1,500	8	12.0	-	+
5	39	♀	〃	<i>Staph. epiderm.</i>	+	1,000	5	5.0	-	++
6	38	♀	〃	<i>Pneumococcus</i>	++	1,500	5	7.5	-	++
7	7	♀	亜急性副鼻腔炎	<i>Haemophilus</i>	++	750	12	9	-	+
8	42	♂	〃	<i>Staph. aureus</i>	+	1,500	9	13.5	-	+
9	26	♀	慢性副鼻腔炎	<i>Staph. epiderm.</i>	+	1,500	11	16.5	-	+
10	28	♂	〃	<i>Citrobact.</i>	-	1,000	10	10	-	+
11	31	♂	〃	<i>Staph. aureus</i> <i>Haemophilus</i>	+ +	1,000	8	8	-	+
12	37	♀	〃	<i>Diplococcus</i>	+	1,000	7	7	-	+
13		♂	〃	<i>Strep. (α)</i> <i>Haemophilus</i>	+++ +	1,500	12	18	-	+
14	38	♂	〃	<i>Klebsiella</i>	-	1,500	5	7.5	-	+
15	10	♂	〃	<i>Staph. aureus</i> <i>Diplococcus</i>	+ +	750	14	10.5	-	+
16	12	♂	〃	<i>Coccus</i> <i>Staph. epiderm.</i>	+ +	750	5	3.75	-	+
17	13	♂	〃	<i>Diplococcus</i> <i>Staph. aureus</i>	++ +++	1,000	10	10	-	+
18	10	♀	〃	<i>Diplococcus</i> <i>Haemophilus</i>	++ ++	500	9	4.5	-	-

治癒した。治療効果有効と判定した。

2. 副鼻腔炎の治療成績

治療を行なった急性副鼻腔炎は8例、慢性副鼻腔炎は10例であつた。急性症8例においては著効を収めたもの2例、有効5例、無効1例で、慢性症10例においては有効9例、無効1例であつた(表3)。次に症例を例示する。

症 例: , 33才, 男。右急性副鼻腔炎。

現病歴: 1月の始めに風邪を引き、右側の鼻漏、鼻閉と強い右側の頭痛を訴え、1月7日に来院した。

現症: 体格栄養尋常、顔貌苦悶状を呈し、右鼻根部に強い疼痛を訴えた。鼻腔所見右中甲介は浮腫性に強く腫脹し、中鼻道及び鼻前頭管から膿性鼻漏が多量認められた。レ線所見では右副鼻腔には強い深蔓性の陰影が認められた。右嗅袋は全く閉塞しているのがみられた(写真1)。鼻漏からは *Staph. aureus* が検出され、その感性は PC++, SM+, CP+, TC++, EM+, KM++, CER++, GM++ であつた(図4)。

写真1 33才 男
右急性副鼻腔炎(治療前)

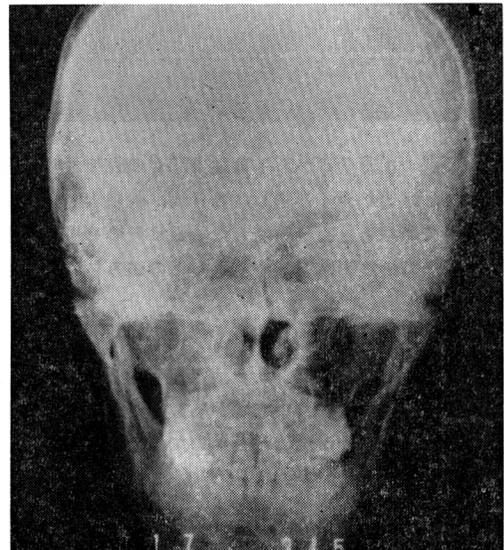


図4：症例 33才 ♂ 右急性副鼻腔炎
主訴 前頭痛(右前額及び鼻根部)，鼻漏過多

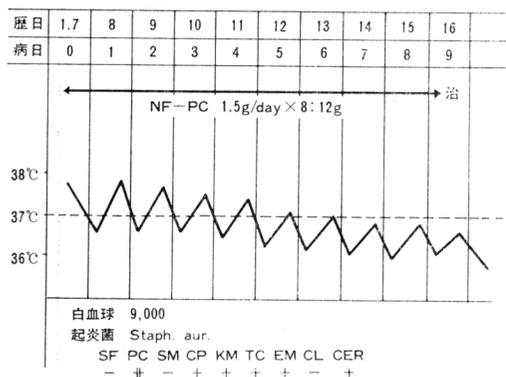
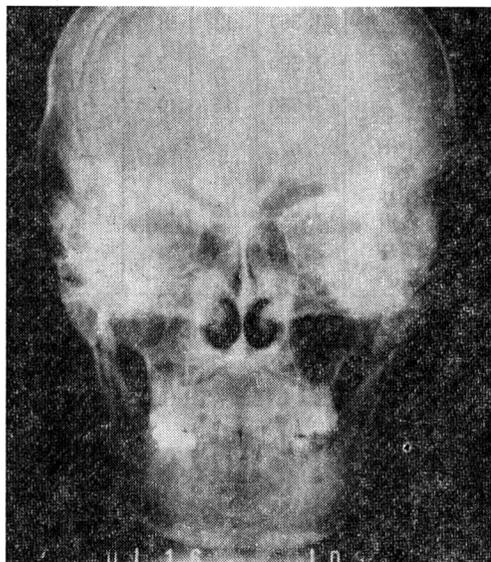


写真2 NF-PC 1.5g, 8日間投与後の副鼻腔レ線所見



治療経過：1月7日から1日量 1.5gの投与を6日間行なつて、頭痛が全く消退し，8日間，総量 12.0gの使用によつて鼻漏もとまり治癒した。8日後のレ線像をみるに右副鼻腔の陰影は著しく消退したのがみられた(写真2)。

治療効果：有効と判定した。

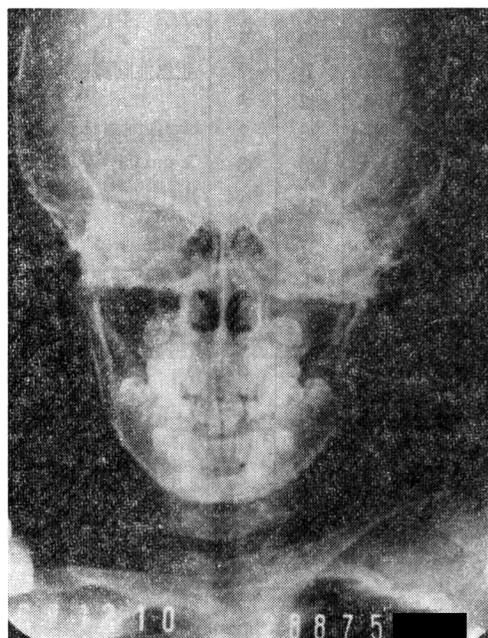
症例：，7才，女。亜急性副鼻腔炎。

現病歴：昭和44年10月中旬頃から鼻漏が多量に出るようになった。なかなか治癒しないので12月10日受診した。

現症：一般所見尋常，右鼻腔をみるに中甲介は中等度肥厚し，中鼻道に粘液膿性鼻漏がみられた。左鼻腔は略

略右側と同様の所見であつた。鼻漏からは Genus *haemophilus* が検出され，その感性は PC++, SM++, CP+, TC+, KM++, EM++, CL++, CER++ で，白血球は 6800であつた。副鼻腔のレ線像では特に左上顎洞と両篩骨洞に瀰慢性の陰影がみられた(写真3)。

写真3 7才女
両亜急性副鼻腔炎
(治療前)



治療経過：12月10日から NF-PC 1日量 750mgの投与を行ない，5日間の投与で鼻所見は著しく改善され，12日間，総量 9.0gの使用によつて治癒した。治療開始後16日後のレ線像では，鼻所見が著しく改善したのがみられた(写真4)。

治療効果：有効と判定した(図5)。

図5：症例 7才 ♀ 両亜急性副鼻腔炎
主訴 11月から鼻漏過多

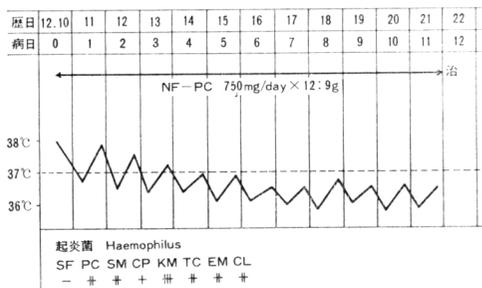


写真4 NF-PC 750 mg, 12日投与後の副鼻腔レ線所見



3. 扁桃炎の治療成績

腺窩性扁桃炎：9例に使用して、全症例に著効を収めた。NF-PCの使用量は1日量 1000～1500 mg, 2～5日間使用した(表4)。次に症例を例示する。

症 例： , 38才, 男。腺窩性扁桃炎。

現病歴：昭和44年11月27日から発熱し咽喉痛を訴えるようになり、12月1日入院した。

現症：体格大、栄養は良好、顔貌生気なく体温39°C、咽喉痛、嚥下痛を訴えた。右扁桃は発赤腫脹し、滲蔓性の白苔がみられた。白苔から *Staph. aureus* 及び *Streptococcus*(β) が検出された。その感性は *Staph. aureus* ではPC+, SM++, CP++, TC++, KM++, EM++, *Streptococcus*(β) では、PC+, CP+, TC-, KM-, EM-, NF-PC++で、白血は 9,000 であつた。そこでCP1日量 1.0 gの経口投与と1gの筋注を行ない2日間の治療で白苔は殆んど消退し咽喉痛も消退した。

その後12月8日に再び 38.5°Cの発熱をみて咽喉痛を訴えるようになった。扁桃所見は右側は灰白色の滲蔓性白苔で被われ、左扁桃は発赤のみで、白苔はみられなかつた。白苔からは *Streptococcus* (β) が検出され、その感性は PC+, SM+, CP+, TC-, KM-, EM+ であつた(図6)。

図6：症例 38才 ♂ 腺窩性扁桃炎
主訴 高熱、咽頭痛

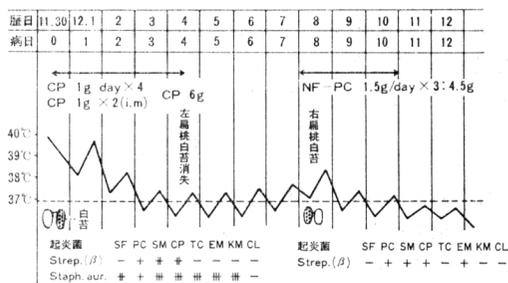


表4 Nafcillin による腺窩性扁桃炎の治療成績

症 例	年令	性	診 断 名	起 炎 菌	感受性	使 用 量			副作用	効果
						PC	1日量 (mg)	日数		
1	38	♂	腺窩性扁桃炎	<i>Staph. aureus</i> <i>Strep.</i> (β)	+	1,500	3	4.5	-	++
2	31	♀	〃	<i>Strep.</i> (β)	++	1,500	3	4.5	-	++
3	39	♂	〃	<i>Strep.</i> (γ) <i>Strep.</i> (β)	++ ++	1,000	3	3.0	-	++
4	33	♂	〃	<i>Strep.</i> (β) <i>Bacill. G</i> (-)	++	1,000	4	4.0	-	++
5	25	♀	〃	<i>Strep.</i> (α)	++	1,000	5	5.0	-	++
6	25	♂	〃	<i>Staph. aureus</i> <i>Strep.</i> (γ)	++ ++	1,500	5	7.5	-	++
7	30	♀	〃	<i>Strep.</i> (α)	++	1,000	5	5.0	-	++
8	28	♀	〃	<i>Strep.</i> (β) <i>Staph. aureus</i>	++ ++	1,000	2	2.0	-	++
9	69	♂	〃	<i>Staph. aureus</i>	++	1,500	5	7.5	-	++

表5 Nafcillin によるその他の感染症の治療成績

症 例	年令	性	診 断 名	起 炎 菌	感受性	使 用 量			副作用	効果
						1 日量 (mg)	日数	総量 (g)		
1	10	♂	耳 癬	<i>Staph. aureus</i>	卅	750	3	2.25	-	卅
2	57	♀	鼻 癬	〃	+	1,000	5	5.0	-	卅
3	44	♂	〃	〃	卅	1,500	2	3.0	-	卅
4	9	♂	鼻 癬 面 疔	〃	卅	750	3	3.25	-	卅
5	21	♂	喉頭蜂窩織炎	〃	+	1,000	4	4.0	-	卅

治療経過：12月8日から NF-PC を1日 1.5g の投与を行ない、3日間、総量 1.5g の投与によつて解熱し、咽喉痛もなくなり白苔も消退して治癒した。

治療効果：著効を取めた。

4. その他の耳鼻咽喉科感染症の治療成績

その他の感染症5例（耳癬1例、鼻癬3例）、喉頭蜂窩織炎1例に使用して、全例に著効を取めた。NF-PC の使用量は750~1,000 mg、2~5日間の使用を行なつた（表5）。

副 作 用

NF-PC を耳鼻咽喉科感染症51例に使用して、1例に内服後嘔気をもよしたものがみられたが、その他の症例には特別の副作用は認められなかつた。

総 括

1. *Staph. aureus* 209 P 株増殖曲線に及ぼす NF-PC の直接効果をみるに、10, 5, 2.5, 1.25, 0.63mcg/ml では何れも増殖の阻止がみられた。

2. NF-PC 投与後の血清の *Staph. aureus* 209P株の増殖曲線に対しては、NF-PC 500 mg 投与後の血清の10倍希釈したもので行なうに1時間後の血清では増殖を阻止する抗菌力が認められた。

表6 Nafcillin 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
1 化膿性中耳炎	急性11	7	3	1	0
	慢性8	1	5	1	1
2 副鼻腔炎	急性8	2	5	1	0
	慢性10		9	1	
3 腺窩性扁桃炎	9	9	0	0	0
4 癬	耳1	4	0	0	0
	鼻3				
5 喉頭蜂窩織炎	1	1	0	0	0
計 (%)	51	24 47%	22 43%	4 8%	1 2%

3. 耳鼻咽喉科感染症51例に使用して著効24例（47%）、有効22例（43%）、無効4例（8%）、使用中止したもの1例（2%）であつた（表6）。

4. これら51例の治療において、1例に嘔気をもよしたもののほかは発疹、シヨックなどの特別の副作用は認められなかつた。

本稿の要旨は第18回日本化学療法学会総会において報告した。

文 献

- 1) Biophotometer の構造と使用法。徐慶一郎：メジカルサークル 12：95~103, 1967
- 2) ROSENMAN, S.B. & G.H. WARREN: Comparative *in vitro* activity of semisynthetic penicillin n-nafcillin and oxacillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*-1962: p 369~378
- 3) KLEIN, J.O. & M. Finland: Nafcillin-Antibacterial action in vitro and absorption and excretion in normal young men. *American J. of Medical Science.* 246: 10~26, 1963
- 4) HOPPER, M.W.; J.A. YURCHENCO, A. GILLEN & G.H. WARREN: Duration of therapeutic effectiveness of nafcillin compared with potassium penicillin G, methicillin and oxacillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*-1962: p 362~368
- 5) WALKENSTEIN, S.S.; R. WISER, E. LEBOUTILLIER, C. GUDMUNDSEN & H. KIMMEL: Absorption, metabolism, and excretion of the semisynthetic penicillin, 6-(2-ethoxy-1-naphthamido) penicillin acid (Nafcillin). *J. Pharm. Sci.* 52: 763~767, 1963
- 6) MARTIN, C.M.: Clinical status of nafcillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1964: p 285~291
- 7) MARTIN, C.M.; P.A. NUCCIO, D.F. GRAY, I. BERNSTEIN, N.C. WEBB, S.B. ROSENMAN & G.H. WARREN: Controlled, double-blind efficacy trial of penicillin, methicillin, and nafcillin in 346 adults and children. III. Comparative bacteriological efficacy and emergence of resistant bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1963: p 299~304

CLINICAL STUDIES ON NAFICILLIN IN THE OTORRHINO-LARYNGOLOGIC FIELD

BUEMON SAMBE, HARUKO MURAKAMI, and KEIKO NISHIZAKI
Department of Oto-Rhino-Laryngology, Kanto Teishin Hospital

KEIICHIRO JO
Department of Central Laboratories (I), Kanto Teishin Hospital

From the laboratory and clinical studies on Nafcillin, a new semisynthetic penicillin, the following results were obtained.

1. The bacteriolytic actions of Nafcillin were observed regarding their effects on the automatically recorded growth curve of *staph. aureus* 209P strain, by using Biophotometer Jouan. The same activities of sera after oral administration of Nafcillin 500 mg also demonstrated against the same strain.

2. Fifty-one cases in the oto-rhino-laryngologic field were treated with Nafcillin and the results were obtained as follows: remarkably effective 24 cases (47%), improved 22 cases (43%), ineffective 4 cases (8%) with effective ratio of 80%.

3. As for the side effect of Nafcillin, hypersensitivity and eruption were not encountered except one case of vomiting.