

## Cephacetrile による耳鼻咽喉科感染症の臨床的検討

三辺武右衛門・村上温子・小林恵子

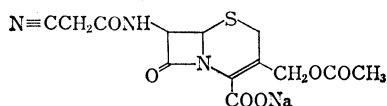
関東通信病院耳鼻咽喉科

徐慶一郎・稲福盛栄

関東通信病院臨床検査科

Cephacetrile (以下 CEC と略す) は, CIBA-GEIGY 社が研究開発した新しい 7-aminocephalosporanic acid の誘導体の一つである。その化学構造式は Fig.1 に示すようである。白色ないし、淡黄色の粉末で水に溶けやすく、水溶液は澄明である。

Fig.1 Chemical structure of CEC



本剤は広範囲抗菌スペクトラムを有し, MIC の濃度で殺菌作用を示し, 特に R 因子を有する大腸菌に対し, 従来のセファロsporin系製剤より強い抗菌力を有し, *Enterobacter* の  $\beta$ -lactamase に対し, より安定であることが見出された<sup>1),2)</sup>。

本剤の安全性に関しては, 毒性は非常に少なく, 特に腎毒性はほとんど認められなかったと報告されている<sup>3)</sup>。

われわれは本剤について若干の基礎的検討を行ない, 耳鼻咽喉科感染症の治療に応用し, みるべき成績を得た

のでこれらの成績の概要について報告したいと思う。

## 抗菌力

耳鼻科病巣から分離した *Staphylococcus aureus* 20株 に対する抗菌力をみるに, その MIC のピークは 1.56  $\mu$ g/ml にみられた (Table 1)。

また本剤 1g 筋注後に採取した血清について biophotometer による *Staphylococcus aureus* 209 P 株に対する増殖作用を検討した。採取した血清は10倍に希釈し, 209 P 菌株は  $10^6$  に相当するものを使用した。30分, 1時間, 2時間に採取した血清では菌の増殖を完全に阻止したが, 3時間, 4時間後の血清では菌の増殖阻止作用はみられなかった (Fig.2)。

Table 1 Sensitivity distribution of *Staph. aureus* to CEC

No. of Strains	MIC $\mu$ g/ml					
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25
20	0	2	5	10	2	1

Fig.2 Antistaphylococcal activity of CEC

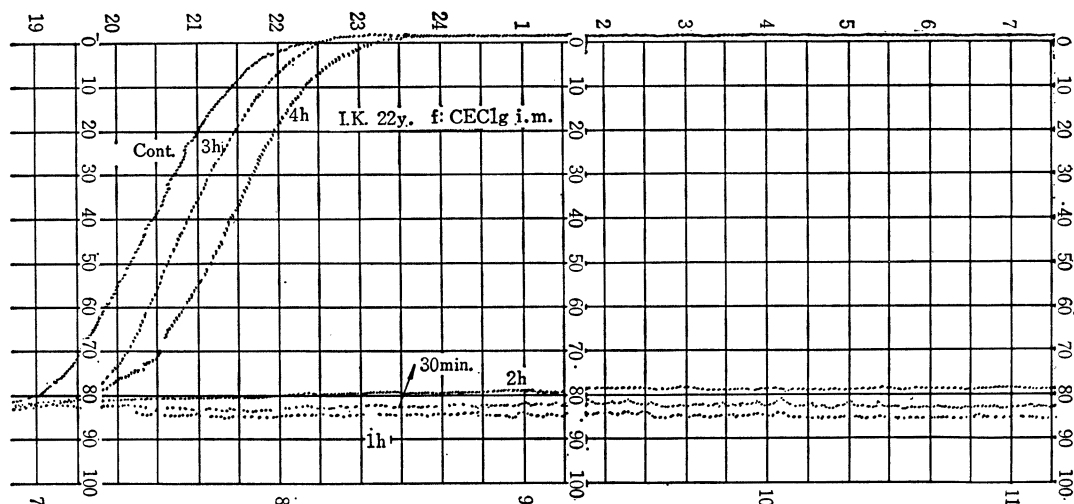


Table 2 Serum level of CEC after intramuscular injection of 1000 mg

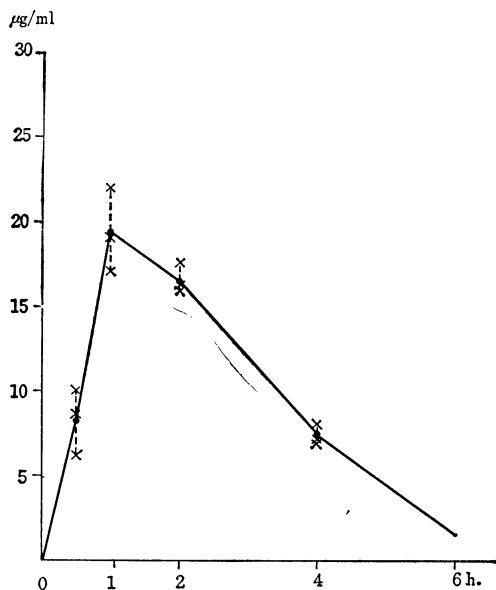
Case	30'	1	2	4	6 <sup>h</sup>
1 S. K.	10.0	17.0	17.5	7.2	2.2 μg/ml
2 N. N.	6.1	19.0	16.0	8.0	2.2
3 A. N.	8.6	22.0	16.0	7.2	2.0
Average	8.2	19.3	16.5	7.4	2.1

## 血中濃度

本剤の血中濃度の測定は、検定菌に *Bacillus subtilis* ATCC 6633株を使用し、薄層カップ法により行なった。

CEC 1g 筋注後の血中濃度を成人3人について検討したが、その平均値は30分 8.2 μg/ml, 1時間 19.3 μg/ml, 2時間 16.5 μg/ml, 4時間 7.4 μg/ml, 6時間 2.1 μg/ml で、そのピークは1時間にみられた (Table 2, Fig. 3)。

Fig. 3 Serum level of CEC after intramuscular injection of 1000 mg



## 組織内濃度

CEC を成人について筋肉注射後、血中濃度と上顎洞および口蓋扁桃組織内濃度を比較検討した。測定法は前述した血中濃度測定法に準じて行なった。

## 1) CEC 1g 筋注後の組織内濃度

(1) 成人4例について CEC 1g 筋注して1時間後に口蓋扁桃を摘出して組織内濃度を測定するに、4例の血

中濃度の平均値は 19.2 μg/ml, 口蓋扁桃組織内濃度は 4.3 μg/g であった (Table 3)。

Table 3 Concentration of CEC in serum and palatine tonsil (One hour after intramuscular injection of 1g)

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum level μg/ml	Concentration of palatine tonsil μg/g
1T. D.	19	m	60	17.5	5.2
2H. M.	27	f	53	20.0	4.0
3H. T.	24	m	60	20.0	4.2
4Y. G.	22	f	52	19.5	4.0
Average				19.2	4.3

(2) 成人6名について CEC 1g 筋注後1時間に上顎洞粘膜を切除して組織内濃度を測定するに、6名の血中濃度の平均値は 21.4 μg/ml, 上顎洞粘膜濃度の平均値は 1.7 μg/g であった (Table 4)。

(3) また CEC 1g 筋注1時間後の下甲介粘膜の組織内濃度を測定するに 1.7 μg/g で、その際の血中濃度は

Table 4 Concentration of CEC in serum and mucous membrane of maxillary sinusitis (One hour after intramuscular injection of 1g)

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum level μg/ml	Concentration of mucous membrane μg/g
1U. D.	20	m	60	16.0	2.0
2F. Z.	23	m	56	14.5	1.4
3N. G.	35	f	52	20.0	1.8
4A. N.	18	f	53	22.0	2.5
5K. D.	25	m	60	20.0	1.8
6I. K.	17	f	54	26.0	2.8
Average				21.4	1.7

Table 5 Average concentrations of CEC in serum and tissues (One hour after intramuscular injection of 1g)

Removed tissue	No. of Cases	Serum level μg/ml	Tissue concentration μg/g
Palatine tonsil	4	19.2	4.3
Mucous membrane of maxillary sinusitis	6	21.4	1.7
Inferior turbinate	1	19.0	1.7

Table 6 Concentration of CEC in serum and mucous membrane of maxillary sinusitis (One hour after intramuscular injection of 2g)

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Concentration of mucous membrane of maxillary sinusitis ( $\mu\text{g/g}$ )
1N. Z.	35	f	52	36.0	4.8
2K. D.	25	m	60	35.0	4.0
3I. H.	21	m	58	37.0	4.2
4I. K.	22	f	55	35.0	3.3
5Y. I.	19	m	60	27.0	2.5
Average				34.0	3.7

19.0  $\mu\text{g/ml}$  であった (Table 5)。

#### 2) CEC 2g 筋注後の組織内濃度

成人5名について本剤2g筋注後1時間に切除した上顎洞粘膜濃度の平均値は3.7  $\mu\text{g/g}$  で、その際の血中濃度の平均値は34.0  $\mu\text{g/ml}$  であった (Table 6)。

#### 臨床成績

CECを耳鼻咽喉感染症の治療に応用した。投与法は、小児は1日量0.5~1g、成人は1日量1~3gを筋注または静注により投与した。治療効果の判定は投与6日以内に治癒したものを著効、治癒に7日以上を要したものを

および軽快したものを有効、その他を無効の3段階に分けて行なった。

#### 1) 化膿性中耳炎の治療成績

本剤によって治療を行なった化膿性中耳炎は11例で(急性症10例、慢性症1例)、著効7例、有効3例、無効1例であった。次に症例を例示する (Table 7)。

症例6 N. T. 6カ月、男、左急性化膿性中耳炎

現病歴 風邪に継発して38°Cに発熱し、左耳痛を訴えて2月18日に受診した。

現症 栄養は良好であるが元気がなく、体温は37.6°Cであった。左鼓膜は強く発赤腫脹していたので、鼓膜切開を行ない、耳漏から培養検査を行なった。

治療経過 本剤1日1回500mgの筋注を2日間行ったところ、耳漏が減少し始めた。耳漏からは *Pseudomonas aeruginosa* が検出されたので、さらに本剤を1日量1000mg、4日間の注射を行ない、6日間に総量5gを使用し著効を取め治癒した。検出された *Pseudomonas aeruginosa* の感受性はSM++, TC++, KM++, EM++, NA++, CL++, GM++, PC-, CER-, CB-PC+, AB-PC-, MPI-PC-であった。耳漏からの分離菌は *Pseudomonas aeruginosa* であったが、本剤の大量投与によって奏効した興味ある症例である (Fig. 4)。

副作用は特に認められなかった。

Table 7 Results of suppurative otitis media treated with CEC

Case	Age (y.) Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity			Dosis/day (mg)	Duration (day)	Total dosis (g)	Side-effect	Effect
				PC	CER	KM					
1 N. B.	5 m	O. m. p. acuta dex.	$\alpha$ -Strept.	-	++	-	500	6	3	-	++
2 M. N.	6 m	O. m. p. acuta sin.	<i>Staph. aureus</i>	-	++	-	500	6	3	-	-
3 K. H.	1 f	" "	<i>Haemophilus</i>	++	++	+++	500	3	1.5	-	++
4 H. N.	1 m	" duplex	no growth				500	6	3	-	+
5 S. T.	1/2 m	" dex.					500	6	3	-	+
6 N. T.	1/2 m	" sin.	<i>Pseud. aeruginosa</i>	-	-	+++	500	2	5	-	++
							1000	4			
7 I. N.	15 m	" dex.	<i>Staph. aureus</i>	-	++	+++	1000	5	5	-	++
8 T. N.	27 m	" "	<i>Staph. aureus</i>	+	++	++	1000	6	6	-	++
9 K. H.	43 f	" sin. Mastoiditis acuta sin.	$\beta$ -Strept.	++	+++	-	3000(i. v.)	5	21	-	+
							2000(i. m.)	3			
10 S. K.	20 m	O. m. p. subacuta sin.	<i>Staph. aureus</i>	++	+++	+++	2000	4	8	-	++
11 O. N.	20 m	O. m. p. chr. dex.	<i>Staph. aureus</i>	+++	+++	+++	2000	4	8	-	++

Fig.4 N. T. 6M. m O. media purul. acuta dex.

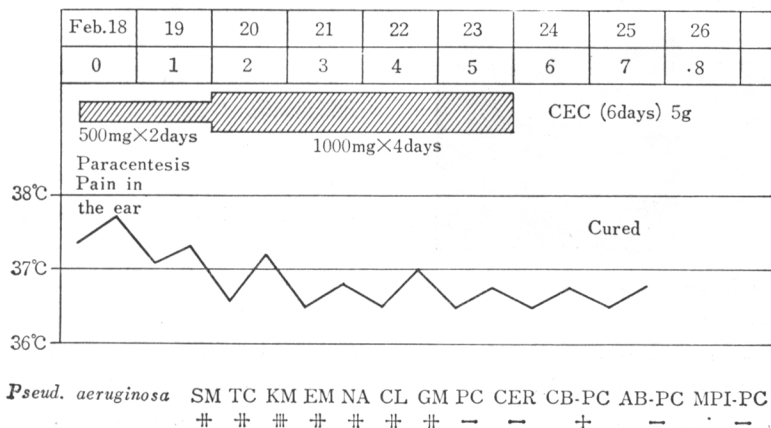
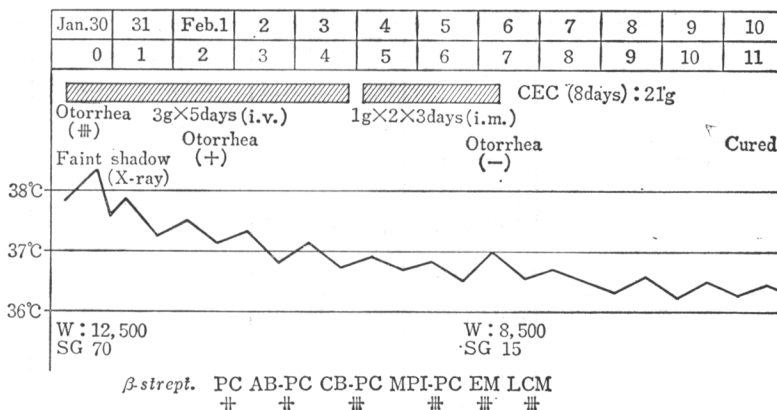


Fig.5 K. H. 43y. f O. m. purulenta acuta, Mastoiditis acuta sin.



症例9 K.H. 43歳 女 左急性化膿性中耳炎，急性乳様突起炎 (Fig.5)

現病歴 風邪に継発して左耳に中耳炎を起し，治療していたが，耳漏は大量に流れ出て益々増悪し，約1週間で電撃性ともいべき乳様突起炎症状を訴えて1月30日に受診し入院した。

現症 体格中等大であるが，顔貌は苦悶状で元気がなく，左扁頭痛を訴え，体温は38.5°Cであった。左耳の外耳道は膿性耳漏が大量に搏動性に流れ出て，鼓膜は発赤し，特に後上部が腫脹し，下垂しているのがみられた。乳様突起の尖端部および後部に圧痛著明であった。レ線では左乳様突起部に瀰漫性の陰影がみられ (Fig.6)，白血球は12,500，血沈は1時間70で著明な亢進がみられた。耳漏から培養検査を行なった。

治療経過 上述のように本症は急性化膿性中耳炎から約1週間で電撃性の経過をとり，睡眠が障害されるほど

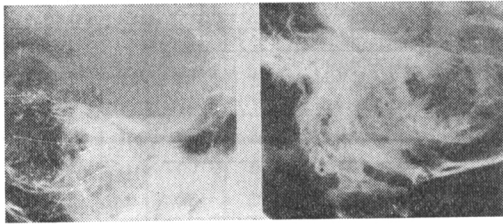
の強い偏頭痛が継続し，手術の適応を考えたが，一応抗生物質療法を試みた。

本剤1日3g，3回に分割して5日間静注したところ，第2病日から耳漏が著しく減少してきたので，さらに1日2gを2回に分け3日間の筋注を行なった。8日間に総量21gの使用によって乳様突起炎の症状は消滅し，耳

Fig.6 K. H. 43y. f. Omedia purul. racuta sin. mastoiditis acuta x-ray film before treatment



Fig. 7 K.H. 43y. f. x-ray film after treatment (cured)



漏も止まり、左耳のレ線所見も改善し (Fig. 7)、白血球は8500、血沈は1時間15mmとなり、聴力も正常に回復し、著効を収め治癒した。耳漏からは  $\beta$ -Streptococcus が検出され、その感受性は PC $\equiv$ , AB-PC $\equiv$ , CB-PC $\equiv$ , MPI-PC $\equiv$ , EM $\equiv$ , LCM $\equiv$  であった。

本症は相当急激に進行した乳棘突起炎であったが、本剤の静注と筋注によって奏効し、聴力も正常に回復する

ことができた。

本剤の投与によって特に副作用はみられなかった。

## 2) その他の感染症の治療

腺窩性扁桃炎11例、扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍、喉頭蓋蜂窩織炎、口腔底蜂窩織炎、急性副鼻腔炎の各1例、計16例に本剤の筋肉注射や静脈内注射を行い治療を行った。本剤の治療によって著効13例、有効2例、発疹のため投与を中止したもの1例がみられた (Table 8)。次に症例を例示する。

### 症例14 S.D. 56歳 男 喉頭蓋蜂窩織炎

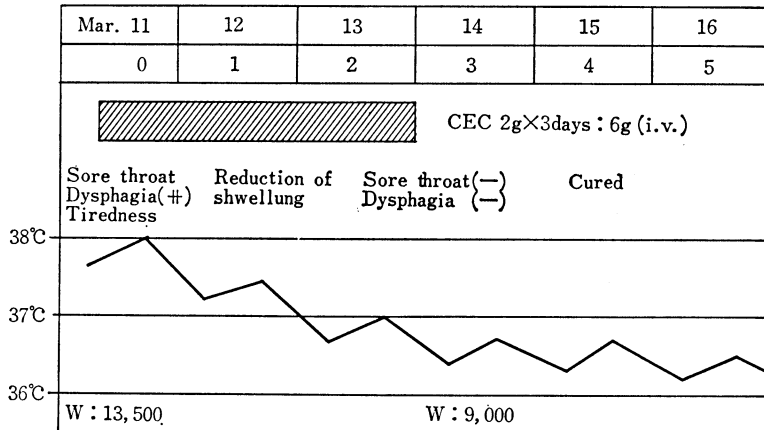
現病歴 2~3日前から咽頭痛や発熱があったが、症状は増悪して高熱を発し、烈しい咽頭痛と嚥下困難、倦怠感などを訴え3月10日に受診した。

現症 体格栄養中等であるが、顔貌に生気がみられない。体温 38°C で、口蓋扁桃に著変なく、喉頭鏡検査で喉頭蓋が腸詰状に発赤腫脹しているのが観察された

Table 8 Result of other diseases treated with CEC

Case	Sex Age	Diagnosis	Organism	Sensitivity			Dosis/day (mg)	Duration (day)	Total dosis (g)	Side- effect	Effe- ct
				PC	CER	KM					
1 K. S.	18 m	Angina lacunalis	$\beta$ -Strept.	++	≡	+	1000	3	3	-	++
2 K. U.	34 m	"					1000	3	3	-	++
3 M. S.	38 m	"	$\beta$ -Strept.	++	≡	++	1000	3	3	-	++
4 T. Z.	38 m	"	$\beta$ -Strept.	≡	≡	+	1000	4	4	-	++
5 G. T.	27 m	"	Staph. aureus	+	++	++	1000	4	4	-	++
6 F. B.	6 m	"					500	1	0.5	Eruption	discontinued
7 I. D.	21 f	"	$\alpha$ -Strept.	++	++	++	1000	4	4	-	++
8 I. D.	15 f	"	Staph. aureus Bacill. (G-)	≡	≡	≡	1000	5	5	-	++
9 Y. G.	36 m	"	$\alpha$ -Strept.	++	++	-	1000	4	4	-	++
10 M. M.	14 f	"	$\alpha$ -Strept.	++	++	-	1000	3	3	-	++
11 K. Z.	5 m	"	$\beta$ -Strept.	++	++	-	500	2	1	-	++
12 U. N.	43 m	Peritonsillitis acuta	$\beta$ -Strept.	++	≡	≡	2000	3	6	-	++
13 M. O.	26 f	Peritonsillar-abscess	$\beta$ -Strept. $\alpha$ -Strept.	++	≡	- ++	2000(i. v.) ++	3	6	-	++
14 S. D.	56 m	Epiglottis-phlegmone					2000(i. v.)	3	6	-	++
15 M. H.	61 m	Abscess of mouth floor					2000 1000	5 4	14	-	+
16 T. N.	38 m	S. paranas acuta dex.					2000	3	6	-	+

Fig. 8 S. D. 50y. m Epiglottis-phlegmone



(Fig. 8).

治療経過 喉頭蓋蜂窩織炎であることが判明したので、本剤を1日2g、3日間静注を行ない、総量6gの使用で局所の腫脹は減退し、喉頭痛や嚥下痛も緩解して、乱切を行うことなく著効を収め治癒した。

特に副作用はみられなかった。

症例15 M. H. 61歳 男 口腔底蜂窩織炎

現病歴 4~5日前から口腔底の右側に疼痛と腫脹が始まり、腫脹が増強し、右頸部の腫脹を起してきたので、4月22日に受診し入院した。

現症 体格栄養は良好であるが、体温は38°Cで苦悶状の顔貌で、右頸下部は瀰漫性に腫脹し、開口は障害されて舌は挙上し、右の口腔底は浮腫状に強く膨隆し、圧痛著明であった。

治療経過 本剤を1日2gの筋注を5日間行なったところ、2日後から疼痛も減少し口腔底部の腫脹や頸下部の腫脹も減退し始め、会話が軽快になり、さらに1日

1g、4日間の投与を行なった。9日間に総量14gの筋注によって、手術的操作を行なうことなく治癒した。

特に副作用はみられなかった。

副作用

CECの筋注、または静注によって耳鼻咽喉感染症27例の治療を行い、その内6才の扁桃炎症例に筋注後発疹を生じたので、その後の投与を中止した。そのほかには特に副作用症状はみられなかった。

総括

1. CECの *Staphylococcus aureus* に対する MIC のピークは 1.56 µg/ml にみられた。
2. 本剤 1g 筋注後採取した血清 (10倍希釈) について、*Staphylococcus aureus* 209 P 株に対する増殖阻止作用は、30分、1、2時間の血清ではよく菌の増殖を阻止した。

Table 9 Clinical result with CEC in ENT field

Diagnosis	Case	Effect			Side effect
		++	+	-	
O. media acuta	10	6	3	1	0
O. media chronica	1	1	0	0	0
S. paranas acuta	1	0	1	0	0
Angina lacunalis	11	10	0	0	1
Peritonsillitis acuta	1	1	0	0	(Eruption) 0
Peritonsillar-abscess	1	1	0	0	0
Epiglottis-phlegmone	1	1	0	0	0
Abscess of mouth floor	1	0	1	0	0
Total	27	20 (74.1%)	5 (18.5%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)

3. 血中濃度; CEC 1g 筋注後の血中濃度のピークは1時間にあつて、 $19.3\mu\text{g/ml}$ で、6時間後では $2.1\mu\text{g/ml}$ の濃度を保持した。

4. 組織内濃度; CEC 1g 筋注し、1時間後の口蓋扁桃の濃度は $4.3\mu\text{g/g}$ 、上顎洞粘膜濃度は $1.7\mu\text{g/g}$ 、また下甲介粘膜濃度は $1.7\mu\text{g/g}$ であつた。CEC 2g 筋注後1時間の上顎洞粘膜濃度は $3.7\mu\text{g/g}$ であつた。

5. 耳鼻咽喉感染症27例について、本剤によって治療し、著効20例(74.1%)、有効5例(18.5%)、無効1例、発疹発現のため中止したものが1例であつた(Table 9)。

6. 副作用、注射時の疼痛が問題で、すべてリドカインにて溶解し筋注を行った。小児の扁桃炎症例で、本剤筋注後発疹が発現したものが1例みられたが、そのほかには特別な副作用はみられなかつた。

本稿の要旨は第21回日本化学療法学会東日本支部総会において報告した。

## 文 献

- 1) KNÜSEL, F. *et al.*: Antimicrobial studies *in vitro* with CIBA 36,278—Ba, a new cephalosporin derivative. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*—1970: 140~148, 1971
- 2) HAROLD, C. NEU *et al.*: *In vitro* evaluation of Cephacetrile, a new cephalosporin antibiotic. *J. Antibiotics* 25(7): 400~404, 1972
- 3) KRADOLFER, F. *et al.*: CIBA 36,278—Ba: Chemotherapy and toxicology in laboratory animals. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*—1970: 150~155, 1971
- 4) 柴田清人ら、第22回日本化学療法学会西日本支部総会ラウンド・テーブル・ディスカッション、Cephacetrile (CEC) 資料。

## CLINICAL INVESTIGATION OF CEPHACETRILE IN THE OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

BUEMON SAMBE, HARUKO MURAKAMI and KEIKO KOBAYASHI

Department of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

KEIICHIRO JO and SAKAE INAFUKU

Microbacterial Laboratory, Kanto Teishin Hospital

1. The peak MIC of Cephacetrile (CEC) against *Staphylococcus aureus* was observed at  $1.56\mu\text{g/ml}$ .
2. The serum (diluted 10 fold) obtained at 30 minutes, one and two hours from intramuscular injection of 1g of CEC inhibited the growth of 209P strain of *Staphylococcus aureus*.

### 3. Blood level concentrations.

The peak blood level following intramuscular injection of 1g of CEC was  $19.3\mu\text{g/ml}$  one hour after the injection and even after 6 hours the level was  $2.1\mu\text{g/ml}$ .

### 4. Tissue concentrations.

The concentration of CEC in the palatine tonsil one hour from intramuscular administration of 1g of CEC was  $4.3\mu\text{g/g}$  in the palatine tonsil,  $1.7\mu\text{g/g}$  in the mucous membrane of sinus maxillaris and  $1.7\mu\text{g/g}$  in the membrane of the inferior turbinate. The concentration of mucous membrane one hour after the intramuscular injection of 2g of CEC was  $3.7\mu\text{g/g}$ .

5. CEC was administered to 27 patients with otorhinolaryngological infections. There was excellent in 20 (74.1%), good in 5 (18.5%) and no effect in one patient. Administration was discontinued in one patient who developed a eruption on the skin.

### 6. Side effects.

As this agent induces pain at the injection site, a dilution with lidocaine was utilized. One pediatric patient with tonsillitis had a eruption following an intramuscular administration, however there were no other adverse effects having a clinical significance.