

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates (*Staphylococcus aureus* 55 strains)

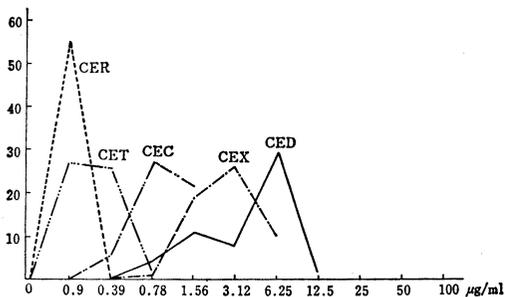
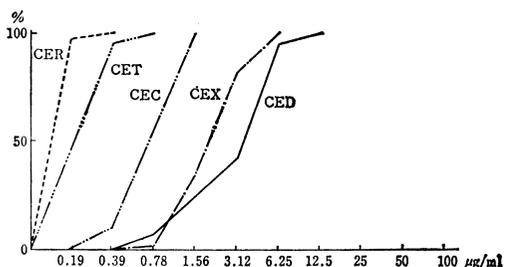


Fig. 3 Comparison of antibacterial activity of CEC with other cephalosporins against *Staphylococcus aureus* (55 strains)



いた寒天平板希釈法によって測定した (Table 1)。

同時に測定した CER, CET, CEX ならびに CED との *Staphylococcus aureus* 55株に対する感受性分布ならびに累積百分率の比較を併せて示す (Fig. 2) (Fig. 3)。

病巣分離の *Staphylococcus aureus* 55株に対する CEC の MIC の peak は $0.78\mu\text{g/ml}$ であり、抗菌力でみる限りは CET の次に位置するもののごとく見受けられる。 *Pseudomonas* sp. 14株に対しては他の cephalosporin 系薬剤と同様にすべて $\geq 100\mu\text{g/ml}$ であった。

3. 組織移行

手術適応と考えられる慢性複合性副鼻腔炎患者並びに慢性扁桃炎あるいは口蓋扁桃肥大症患者を対象に成人には 1g, 小児には 500mg を手術施行前30分に筋注により投与して上顎洞粘膜並びに口蓋扁桃への CEC の移行を検討した。

上顎洞粘膜への移行を検討したものは成人1例, 小児1例の計2例, 口蓋扁桃への移行を検討したものは成人2例, 小児13例の計15例であった。

手術により摘出した上顎洞粘膜ならびに口蓋扁桃をそれぞれ 1.5g ずつ秤量し, pH7.2, 0.1M phosphate

Table 2 Distribution of CEC concentrations in serum and tissues

Method: agar plate cup method.

Test organism: *B. subtilis* ATCC 6633
(ca. 5×10^4 cells/ml)

Buffer: pH 7.2 0.1M phosphate buffer

Diffusion: 4°C 12h.

Incubation: 37°C 16h.

No.	Name	Age	Sex	Dose mg	Serum $\mu\text{g/ml}$	Tonsil $\mu\text{g/g}$	Sinus membrane $\mu\text{g/g}$
1	Y. O.	26	m	1000	19.0		1.92
2	T. A.	38	m	1000	8.7	1.14	
3	K. M.	5	m	500	16.5	1.47	
4	M. S.	8	f	500	13.5	1.14	
5	S. I.	9	m	500	18.0	1.14	
6	I. Y.	10	f	500	10.0	1.14	
7	M. Y.	7	m	500	15.0	1.14	
8	T. Y.	6	m	500	12.0	0.13	
9	T. E.	6	m	500	11.0	0.11	
10	M. N.	10	f	500	9.4	0.09	
11	S. O.	6	m	500	9.0	0.18	
12	M. Y.	6	f	500	6.4	0.18	
13	A. Y.	5	f	500	10.5	0.3	
14	K. K.	10	f	500	3.0		1.56
15	S. M.	22	m	1000	4.3	0.18	
16	E. M.	12	f	1000	13.0	0.18	
17	K. M.	8	f	500	3.8	0.18	

buffer 3ml を加えて glass homogenizer (50ml) にて氷冷下に 1000 rpm, 5min. 磨砕し, その遠沈上清を採って heart infusion agar (栄研) 使用による寒天平板 cup 法によって測定した。

なお, 測定にあたって検定菌には *B. subtilis* ATCC 6633 を使用し, 1平板当りの菌量は ca. 5×10^4 cell/ml とし, standard curve は buffer dilution によって得た (Table 2)。

上顎洞粘膜を検討した2例の平均値は $1.74\mu\text{g/g}$ であり, 口蓋扁桃を検討した15例の平均値は $0.58\mu\text{g/g}$ であった。また組織摘出と同時に採取して測定した血清中濃度の平均値は $17.7\mu\text{g/ml}$ であった。

4. 臨床成績

急性中耳炎5例, 耳癬3例, 慢性副鼻腔炎術後感染予防1例, 急性陰窩性扁桃炎9例, 扁桃周囲膿瘍2例, 急性咽喉炎1例並びに顎下淋巴節炎1例の計22例に対して CEC の臨床治験を実施した。

これによって著効11例, 有効6例, 稍有効1例, 無効2例, 不明2例の結果を得た。不明例の2例を除いた20

Table 3 Evaluation of CEC on oto-rhino-laryngological infectious diseases

	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unassessable	Side effect
Acute otitis media	5	2	1	1	1		
Oto-furunculosis	3	2	1				
Acute tonsillitis	9	5	4				1
Peritonsillar abscess	2	2					
Acute pharyngolaryngitis	1				1		
Submandibular lymphadenitis	1					1	
Chronic sinusitis post-operative prophylactic	1					1	
Total	22	11	6	1	2	2	1

例に対する著効・有効を合せた有効率は85%で、この値は現在常用されている注射用抗生物質によって得られる値と比較して同程度の値と考えられる (Table 3)。

投与法は点滴静注によって投与したものの3例、20%ぶどう糖液 20 ml と共に静脈注射によって投与したものの1例、筋肉注射によって投与したものの18例であり、経静脈的に投与した4例では他剤の投与のあった1例を除いた3例がすべて著効・有効と好成績を呈したが、筋注群と比較したときその投与症例数が極めて少ないため単純にその良否を論ずることは妥当でないと考えられる。

副作用は急性陰窩性扁桃炎の1例に認められた痒疹を伴う発疹で、点滴静注4日目に発現している。

各症例の経過については Table 4 に示した。効果判定の規準は私達が抗生物質の評価をするためにさだめたものに拠っており、それを次に示す。

- 著効：薬剤投与後3日目までに主たる症例が消失し、所見に著しい改善がみられたもの。
- 有効：薬剤投与後6日目までに主たる症状が消失し、所見の改善がみられたもの。
- 稍有効：薬剤投与後7日を越えて症状の消失ならびに所見の改善がみられたもの。あるいは、6日目までに症状は軽減しても所見の改善が充分でないもの。
- 無効：薬剤投与後も主たる症状が消失せず所見の改善もみられないもの。あるいは、薬剤投与にもかかわらず症状ならびに所見が悪化したもの。
- 不明：薬剤投与後の通院が途絶え、経過を観察することができなかったもの。ならびに他剤の併用があつて効果判定に際し、治験対象薬剤のみの効果かどうか判定困難なもの。

なお、治験に際しては原則として穿刺・切開などの外科的処置は極力くわえないこととしたが、扁桃周囲膿瘍に

かぎり、切開排膿などの処置が許されることとした。

5. 考 案

Cephalosporium の産生する cephalosporin C から得られる 7-aminocephalosporanic acid 誘導体の一連の研究の成果として見出された CEC は既存の CER あるいは CET と共に MIC において病巣分離の *Staphylococcus aureus* に対してはこれをすべて $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下でその発育を阻止することが認められており、また耳鼻咽喉科領域感染症に対しても20例について85%の有効率を示し、これらのことから cephalosporin group の新しい仲間として看做し得るものと考えられる。臨床治験を実施した22例と組織移行を検討した17例についてはすべて注射施行前に皮内テストによって陰性を確認し一応の安全を確かめている。

組織移行を検討した例では、一部は nutrient agar (Difco) を使用し、一部はトリプトソイ寒天培地 (栄研) を使用して実施したが、使用した寒天によって阻止円の径が若干異なるようである。すなわち、nutrient agar (Difco) を使用した場合より、トリプトソイ寒天培地 (栄研) を使用したもののほうがより低い濃度まで阻止円の計測が可能であったような印象を受けている。したがって、このために組織移行として数字で示された場合には nutrient agar (Difco) で standard curve をとったものに合せたものの方が、トリプトソイ寒天培地 (栄研) で standard curve をとったものに合せたものより大きな値が得られる結果となった。

口蓋扁桃への移行を検討した例では阻止円の径が cup の内径に等しいものが多く、ために同じような数字が並ぶ結果となり、しかもその値が少しずつ異っているが、それは上記に示したように私達の場合、組織移行測定の際毎回 standard をとって、そのときに使用した寒

Table 4 Clinical studies on CEC

No.	Case	Age (y.)	Sex	Diagnosis	Organisms	Dose (mg × day)	Symptoms and progress	Response	Side effect	Remarks
1	M. T.	8 M	m	R-acute otitis media	<i>Staph. aureus</i>	500 × 3 (i. m.)	R-otorrhea (H) → (-) Redness (+) → (-) ^{3d.}	Excellent	-	
2	M. T.	3	f	B- "		500 × 3 (i. m.)	Otalgia (H) → (-) Redness (H) → (-) ^{2d.}	Excellent	-	
3	S. H.	15	f	R- "	<i>Staph. aureus</i>	1000 × 6 (i. m.)	R-otorrhea (H) → (-) Perforation (+) → (+) ^{6d.} Otalgia (+) → (-) Redness (H) → (-) ^{2d.}	Good	-	
4	N. S.	47	m	L- "	<i>Staph. aureus</i>	1000 × 6 (i. m.)	L-otorrhea (H) → (H) ^{7d.} Otalgia (-)	Poor	-	
5	Y. I.	31	m	R- (&) acute tonsillitis	<i>Strept. viridans</i> <i>Staph. aureus</i>	1000 × 8 (i. m.)	R-otalgia (H) → (±) ^{4d.} Redness (H) → (+) ^{9d.} Sore throat (H) → (-) ^{4d.} Pussyfur (H) → (-) ^{3d.}	Fair	-	
6	K. O.	33	f	L-oto-furunculosis		1000 × 3 (i. m.)	L-otalgia (H) → (-) ^{3d.} Swelling (H) → (-) ^{4d.} Pus (+) → (-)	Excellent	-	
7	T. N.	37	f	L- "		1000 × 2 (i. m.)	L-otalgia (+) → (-) ^{2d.} Swelling (H) → (±)	Excellent	-	
8	T. Y.	7	m	L- (&) chronic otitis media	<i>Staph. aureus</i>	1000 × 7 (i. m.)	L-otalgia (H) → (-) ^{6d.} Swelling (H) → (-) ^{12d.} Otorrhea (H) → (-)	Good	-	
9	S. M.	22	m	Acute tonsillitis	<i>Pseudomonas</i>	2000 × 4 (d. i.)	Sore throat (H) → (-) ^{6d.} B. T. 38°C → 36.8°C W. B. C. 15950 → 7750	Good	eruption (4th day)	*
10	O. S.	20	m	"	<i>Neisseria</i>	2000 × 4 (d. i.)	Sore throat (H) → (-) ^{4d.} B. T. 39.4°C → 36.6°C W. B. C. 8700 → 4550 Pussyfur (H) → (-)	Good	-	*
11	S. F.	7	m	"	<i>Staph. aureus</i>	1000 × 4 (i. m.)	Sore throat (H) → (-) ^{4d.} B. T. 38.2°C → 36.5°C Pussyfur (H) → (-)	Good	-	

12	T. H.	34	M	Acute tonsillitis	<i>Strept. viridans</i>	1000×3 (i. m.)	Sore throat (H) → (-) B. T. 37.8°C Swelling (H) → (-)	Excellent	-	
13	Y. Y.	18	F	"	not grew	1000×3 (i. m.)	Sore throat (H) → (-) B. T. 39.8°C W. B. C. 10950 → 6250 Pussyfur (+) → (-)	Excellent	-	
14	M. O.	29	F	"	<i>Micrococcus</i>	1000×3 (i. m.)	Sore throat (H) → (-) B. T. 38.8°C W. B. C. 19200 Pussyfur (H) → (-)	Excellent	-	
15	M. T.	26	F	"	<i>Streptococcus</i>	1000×4 (i. m.)	Sore throat (H) → (-) W. B. C. 7550 Pussy fur (H) → (-)	Good	-	
16	H. M.	22	M	"	<i>Staph. aureus</i>	1000×2 (i. m.)	Sore throat (H) → (-) Redness (H) → (±)	Excellent	-	
17	Y. H.	31	F	"	<i>Strept. haemolyticus</i>	1000×2 (i. m.)	Sore throat (H) → (-) Redness (H) → (±) Pussy fur (+) → (-)	Excellent	-	
18	C. M.	21	F	L-peritonsillar abscess		1000×3 (i. v.)	Sore throat (H) → (-) B. T. 37.3°C W. B. C. 11,850 Swelling (H) → (-)	Excellent	-	
19	M. H.	22	F	R-	not grew	1000×5 (i. m.)	Sore throat (H) → (-) B. T. 37°C W. B. C. 20900 → 5150 Pus (H) → (-)	Excellent	-	
20	S. M.	30	F	Acute pharyngolaryngitis	G(+)coccus	1000×6 (i. m.)	Sore throat (H) → (H) B. T. 38.5°C → 39°C Redness(+) → (H)	Poor	-	
21	M. O.	5	M	Submandibular lymphadenitis		500×2 (i. m.)	Swelling (H) → (H) Tenderness (H) → (+) Sore throat (H) → (+) W. B. C. 4900 Monocyte 11%	Unassessable	-	**
22	M. H.	24	M	Chronic sinusitis Post-operative prophylactic		2000×5 (d. i.)	B. T. 37.6°C → 36.6°C	Unassessable	-	Combined with other drug

* As no improvement was observed by any treatments in another hospital the patient was referred to this hospital for further evaluation.

** The patient was referred to the pediatrics.

天の違いによることが少なからずあることに起因していると考えられる。

いずれにしても内服薬と異り、注射薬であるから吸収にかかわる胃腸管の働きということはまったく関係がないわけで、そういった意味からもう少しそろった値が得られてもいいように感じたが、私達の経験では cephalosporin 系の薬剤の組織移行については測定がかなりむづかしいような印象を受けていて、寒天培地の組成、pH などにいますこし検討を試みる余地があるように感じている。

6. ま と め

(1) CEC の耳鼻咽喉科領域感染症患者の病巣から分離した117株による MIC 測定の結果 *Staphylococcus aureus* 55株では peak は $0.78\mu\text{g/ml}$ にありそのすべての発育は $1.56\mu\text{g/ml}$ で阻止された。*Staphylococcus epidermidis* 18株においても、peak は $0.78\mu\text{g/ml}$ にあり、1株を除いてその発育は $1.56\mu\text{g/ml}$ で阻止されていて、その1株も $12.5\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止される。

Pseudomonas sp. 14株はすべて $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であるが、*Proteus* sp. 21株では二双性の peak を示した。すなわち、 $12.5\mu\text{g/ml}$ と $100\mu\text{g/ml}$ 以上である。

(2) 薬剤の組織移行を検索するにあたって手術摘出する臓器であるためそれを検討するのに極めて都合のよい口蓋扁桃ならびに上顎洞粘膜について手術適応患者を対象に手術施行前30分に成人には CEC の 1g を、また小児にはその 0.5g を筋肉注射により投与して移行を測定した。その結果、口蓋扁桃15例の平均値は $0.58\mu\text{g/g}$ であり、上顎洞粘膜2例の平均値は $1.74\mu\text{g/g}$ であった。また組織摘出と同時に採取して測定した血清中濃度の17例の平均値は $17.7\mu\text{g/ml}$ であった。

(3) 耳鼻咽喉科領域感染症22例に対して実施した臨床治験の成績は著効11例、有効6例、稍有効1例、無効2例、不明2例であり、不明を除いた20例に対する著効・有効を合せた有効率は85%であった。

副作用は点滴静注で使用した例の4日目に発現した蕁瘡を伴う発疹であった。

CLINICAL EVALUATION OF CEPHACETRILE IN OTO-RHINO-LARYNGOLOGICAL FIELD

JUN HONDOH and HIDEYO MUKAI

Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City Hospital of Higashi

KENJI WADA

Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City Hospital of Johsai

TSUTOMU HATANO

Department of Oto-rhino-laryngology, Toyohashi Civil Hospital

SHUNKICHI BABA and TERUO TAKASU

Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City University, Medical School

From the laboratory and clinical studies on Cephacetrile (CEC), the following results were obtained.

1) Activity of CEC was measured by the plate dilution method on 117 strains isolated from pathological materials in our clinic. The peaks of MIC were $0.78\mu\text{g/ml}$ with *Staphylococcus aureus* (55st.), *Pseudomonas* species were highly resistant to this antibiotic similarly to other cephalosporin antibiotics.

2) Tissue (tonsil and sinus membrane) and blood concentrations of CEC were determined 30 minutes after i.m. injection, $17.7\mu\text{g/ml}$ in blood, $0.58\mu\text{g/g}$ in tonsil (mean values of 15 cases) and $1.74\mu\text{g/g}$ in sinus membrane (mean values of 2 cases).

3) CEC was used clinically in 22 cases of ear nose and throat infections, and effective rate was 85%.

4) Adverse reaction was observed in one case : eruption appeared after 4th day i.v. drip-infusion.