

Ceftezole 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・稲福栄

関東通信病院微生物学検査科

Ceftezole (CTZ) は Cefazolin 類縁化合物の 1 つとして開発された新しい Cephalosporin^{1,2,3,4,5,6,7)} 系の抗生物質である。その化学構造式は Fig. 1 のようで、白色ないし微黄白色の結晶性粉末で水に溶け易い。本剤の毒性は弱く、亜急性および慢性毒性試験においても異常所見はなく、マウスやラットでは催奇形性は認められない。

本剤^{8,9,10)} は Cefazolin (CEZ)^{1,11,12,13)} と同様に広域性の抗菌スペクトラムを有し、その作用は殺菌的である。筋注または静注による投与が行なわれ、投与量の大部分が代謝されずに排泄され高い尿中濃度が得られる。

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、みるべき成績を収めたのでその概要について報告する。

抗菌試験成績

1. 耳鼻咽喉科病巣分離の *Staph. aureus* の CTZ および CEZ に対する感受性分布

病巣分離の *Staph. aureus* 20 株に対する CTZ および CEZ の感受性分布は Table 1 に示すように、CTZ の MIC の peak は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にみられた。

2. CTZ の *Staph. aureus* 209 P 株に対する増殖阻止作用

CTZ の *Staph. aureus* 209 P 株に対する増殖阻止作用を Biophotometer (Jouan) を用いた増殖曲線から検討した。液体培地には Trypticase Soy Broth を用い、菌量は $10^5/\text{ml}$ に相当するものを使用した。本剤 500 mg 筋注後、0.5, 1, 2, 3 および 4 時間後の血清

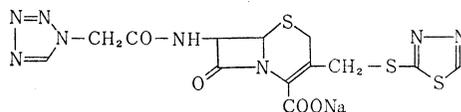
を採取し、これを 10 倍希釈し、*Staph. aureus* の菌液を滴加して増殖曲線を自動記録した。0.5, 1, 2, および 3 時間の血清は菌の増殖を完全に抑制し、4 時間後の血清では菌の増殖を抑制しきれず、9 時間後に立上りを示した (Fig. 2)。1,000 mg 筋注した症例でも同様に菌の増殖を完全に抑制する増殖曲線が得られた。

血中濃度

CTZ の血中濃度測定には *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌として使用し、薄層カップ法により実施した。標準希釈液は pH 7.2 リン酸緩衝液を用いた。

健常成人 4 人について CTZ 500 mg 筋注後の血中濃度の平均値は 0.5 時間 13.8 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 9.0 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 4.5 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間 2.0 $\mu\text{g/ml}$ で 6 時間後には測定できず、血中濃度の peak は 0.5 時間にみられた (Table 2)。同様に健常成人 3 人について CTZ 1,000 mg 筋注後の血中濃度の平均値は 0.5 時間 27.3 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 20.2 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 13.5 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間 5.4 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間 1.2 $\mu\text{g/ml}$ で、血中濃度の peak は 0.5 時間にみられた (Table 3)。

Fig. 1 Chemical structure of CTZ



Molecular formula : $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3\text{Na}$
Molecular weight : 462.47

Table 1 Distribution of sensitivity of *Staph. aureus* to CTZ and CEZ

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		≤ 0.1	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5
CTZ	20	1	3	8	5	2	1	0	0
CEZ	20	1	3	6	7	2	1	0	0

組織濃度

CTZ 筋注1時間後に手術的に切除した口蓋扁桃, 上顎洞粘膜および下甲介などの組織濃度を測定した。検定菌には *B. subtilis* ATCC 6633 を使用し, 組織を懸濁したものをリン酸緩衝液で希釈し, その遠心上清を前述と同様にして濃度を測定し, 血清濃度と比較した。

1. 口蓋扁桃の組織濃度

成人2人において CTZ 500 mg 筋注後1時間の口蓋扁桃の組織濃度の平均値は 1.4 $\mu\text{g/g}$, 血清濃度は 13.0

$\mu\text{g/ml}$ であった (Table 4)。

2. 上顎洞粘膜の組織濃度

成人2人において CTZ 500 mg 筋注1時間後の組織濃度と血清濃度の平均値はそれぞれ 0.9 $\mu\text{g/g}$, 10.8 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 4)。また, 成人2人において CTZ 1,000mg 筋注1時間後の上顎洞粘膜および血清濃度の平均値は, それぞれ 1.9 $\mu\text{g/g}$, 21.2 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 5)。

3. その他

Fig. 2 Anti-staphylococcal activity of CTZ

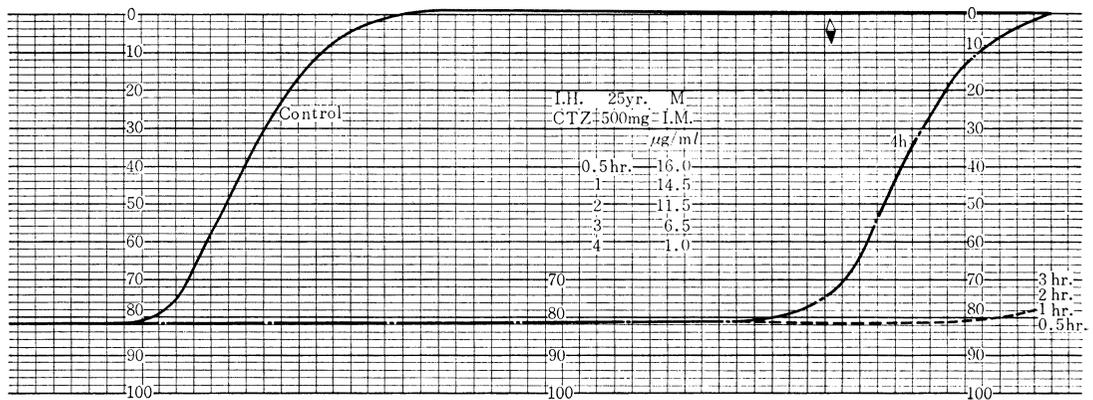


Table 2 Serum levels of CTZ after intramuscular injection of 500 mg

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)				
				0.5	1	2	3	6 hr.
1. H.G.	28	M	60	14.5	11.5	5.6	3.2	0
2. K.T.	20	F	54	13.0	6.5	3.2	1.2	0
3. N.T.	24	M	58	16.0	10.0	6.5	2.0	0
4. T.E.	26	F	53	11.5	8.0	2.7	1.6	0
Average				13.8	9.0	4.5	2.0	0

Table 3 Serum levels of CTZ after intramuscular injection of 1,000 mg

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)				
				0.5	1	2	3	6 hr.
1. S.K.	18	M	60	29.0	22.5	13.0	8.0	1.3
2. S.Z.	22	M	58	25.0	20.0	16.0	5.0	2.3
3. H.K.	26	F	54	28.0	18.0	11.5	3.2	0
Average				27.3	20.2	13.5	5.4	1.2

CTZ 1,000 mg 筋注後の下甲介粘膜組織濃度と血清濃度はそれぞれ 1.3 $\mu\text{g/g}$, 18.0 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 5)。

臨床成績

CTZ を耳鼻咽喉科感染症 32 例の治療に応用した。治療対象は昭和 49 年 11 月から昭和 50 年 4 月にいたる 6 カ月間に関東通信病院耳鼻咽喉科において受診した患者について行なった。投与方法は小児においては 1 日量 500~1,000 mg, 成人においては 1,000~1,500 mg を 1~3 回に分け筋注した。

治療効果の判定：本剤 6 日間以内の投与で治癒したものを著効, 治療に 7 日以上投与を要したものと軽快したものを有効, 無効の 3 段階にわけて治療効果を判定した。

1. 化膿性中耳炎

治療を行なった中耳炎症例は 23 例 (急性症 22 例, 慢性症 1 例) で著効 15 例, 有効 5 例, 無効 3 例であっ

Table 4 Concentration of CTZ in serum and tissues (one hour after intramuscular injection of 500 mg)

Removed tissue	Case	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)
Palatine tonsilla	2	13.0	1.4
Mucous membrane of maxillary sinusitis	2	10.8	0.9

Table 5 Concentration of CTZ in serum and tissues (one hour after intramuscular injection of 1,000 mg)

Removed tissue	Case	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)
Mucous membrane of maxillary sinusitis	2	22.5 20.0	2.0 1.8
Mucous membrane of concha inf.	1	18.0	1.3

Table 6 Therapeutic results of suppurative otitis media with CTZ

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity			Dosage			Side effect	Effect
					PC	CER	CTZ ($\mu\text{g/ml}$)	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (mg)		
1. S.H.	20	F	R-acute otitis media	β -Streptococcus	+	#	0.39	1500(3 \times) 500	2 4	5000	-	+
2. H.D.	34	F	B-s-acute otitis media	No growth				1000	4	4000	-	+
3. S.U.	45	M	R-acute otitis media	β -Streptococcus	+	#	0.39	1000	6	6000	-	+
4. T.Y.	37	F	R-chronic otitis media	Staph. aureus	-	#	0.2	1000	3	3000	-	+

Table 7 Therapeutic results of suppurative otitis media with CTZ

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity		Dosage		Side effect	Effect				
					PC	CER	CTZ	Daily dose			Duration	Total		
5. M.Y.	4	F	L-acute otitis media	<i>Strept. pneumoniae</i>	#	#	0.2	500 250	2 3	1750	mg	#	-	#
6. K.D.	4	M	R-subacute otitis media	<i>Staph. aureus</i> <i>β-Streptococcus Haemophilus</i>	- # #	# # +	0.78 0.39	750(3X) 500(2X)	2 3	3000		#	-	#
7. S.K.	8	M	L-acute otitis media	No growth				500	6	3000		#	-	#
8. A.K.	1/3	F	L-acute otitis media	<i>Strept. pneumoniae</i> <i>Staph. epidermidis</i>	# #	# #	0.39 0.39	500 250	3 4	2500		+	-	+
9. F.D.	8	M	L-acute otitis media Acute mastoiditis	<i>Staph. aureus</i>	-	+	0.39	1000(2X)	6	6000		#	-	#
10. S.K.	1 1/2	M	R-acute otitis media	<i>Haemophilus</i>	#	+		750(3X)	8	6000		-	-	-
11. I.H.	1/2	M	R-acute otitis media Acute mastoiditis	<i>Strept. pneumoniae</i>	#	#	0.2	750(2X)	6	4500		+	-	+
12. T.D.	1	F	L-acute otitis media Acute mastoiditis	<i>Staph. aureus</i>	#	#	0.1	500(2X)	6	3000		#	-	#
13. S.S.	1 1/2	M	R-acute otitis media Acute mastoiditis	<i>Haemophilus</i>	#	+	6.25	450(3X) 1500(3X)	7 8	15150		+	-	+(Cured)
14. M.H.	8	M	L-acute otitis media	<i>β-Streptococcus</i>	#	#	0.39	1500(3X)	6	9000		#	-	#
15. Y.Z.	3	M	L-acute otitis media	<i>Strept. pneumoniae</i>	#	#	0.39	500	6	3000		-	-	-
16. H.Z.	4	F	R-acute otitis media	No growth				500	4	2000		#	-	#
17. A.K.	1/2	F	L-acute otitis media	<i>Strept. pneumoniae</i>	+	#	0.39	500	7	3500		-	-	-
18. I.D.	2	M	R-acute otitis media	<i>Staph. epidermidis</i>	+	#	0.2	500	4	2000		#	-	#
19. K.B.	5	M	L-acute otitis media (Puncture)	No growth				750	4	3000		#	-	#
20. S.D.	1/2	M	R-acute otitis media (Puncture)	<i>Strept. pneumoniae</i>	#	#	0.2	500	4	2000		#	-	#
21. K.N.	1/2	M	"	<i>Micrococcus</i>				500	5	2500		#	-	#
22. K.T.	1/2	M	L-acute otitis media (Paracentesis)	No growth				500	6	3000		#	-	#
23. F.S.	1	F	R-acute otitis media (Paracentesis)	<i>β-Streptococcus</i>	#	#	0.2	500	5	2500		#	-	#

た (Table 6,7)。次に症例を例示する。

症例 6 K. D. 4才 男 右亜急性化膿性中耳炎

現病歴：2週間前から右耳漏があり、治療を受けたが治癒傾向がないので1月8日に受診した。

現症：体格栄養は尋常であったが、体温 38℃であった。右耳から耳漏が中等量流出し、鼓膜には発赤腫脹がみられた。乳様突起部に圧痛はないが、レ線では軽度の陰影が認められた。耳漏から培養検査を行ない、本剤を投与して治療を開始した。

治療経過：CTZ 750 mg を1日3回に分け、筋注を行なうと、3日後から耳漏は減少してきた。さらに1日量 500 mg を2回に分け、3日間投与し、5日間に総量 3 g の使用によって耳漏は止まり著効を収め、とくに副作用はみられなかった。

症例 9 F. D. 8才 男 左急性化膿性中耳炎、急性乳様突起炎

現病歴：昭和49年12月下旬から耳漏が出て、治療を受けたが治癒傾向なく、耳漏も多量に出て発熱、耳痛、耳後部の腫脹を主訴として1月16日に入院した。

現症：体格中等度であるが、顔貌は苦悶状で、生気がみられない。左耳介は聳立して、耳後部が浮腫状に腫脹し、耳漏は多量に流出している。鼓膜も腫脹し、とくに後上部が腫脹しているのが認められた。レ線では左乳様突起部に瀰漫性の陰影が著明であった。耳漏から培養検査を行ない、1月16日に乳様突起の削開手術を行なった (Fig. 3)。

治療経過：術後もなお耳漏が流れ出て、耳漏から *Staph. aureus* が検出され、その感受性は PC(-), CER

(+), CBPC (+), CTZ 0.39 μg/ml, MPI PC (++) であった。本剤を1日量 1.0 g, 2回に分け筋注を行なうと耳漏は次第に減少し、6日間に6 g の投与を行ない耳漏はとまり治癒した。とくに副作用はみられなかった。

2. その他の感染症の治療成績

その他の感染症9例 (腺窩性扁桃炎4例、扁桃周囲炎1例、扁桃周囲膿瘍1例、先天性耳漏孔膿瘍2例、鼻竇1例) について、CTZ の投与による治療を行ない、全例に良好な治療成績を収めた (Table 8)。とくに副作用はみられなかった。次に症例を例示する。

症例 6 S. H. 20才 女 左扁桃周囲膿瘍

現病歴：昭和50年1月20日頃風邪をひき、その後咽頭痛と高熱が出るようになり、症状改善もないので27日受診した。

現症：体格中等大であるが、顔貌は苦悶状を呈し生気がみられない。咽頭痛を訴え、開口もやや障害され、左顎下リンパ腺が腫脹し、圧痛を訴えた。左扁桃とその周囲は膨隆し、発赤著明であった。口蓋扁桃からの培養検査を行ない本剤による治療を開始した。

治療経過：口蓋扁桃から *β-Streptococcus* が検出され、その感受性は PC (++)、CER (++)、CBPC (++)、CTZ 0.39 μg/ml、MPIPC (+) であった。CTZ 1日 1.5 g を3回に分け2日間筋注して咽頭痛も緩解し、体温も 37.5℃に解熱し症状改善をみた。その後は1日 500 mg の筋注を4日間行ない症状は消滅し著効を収めた。とくに副作用はみられなかった。

Fig. 3 F. D. 8 yr. L-acute otitis media, acute mastoiditis

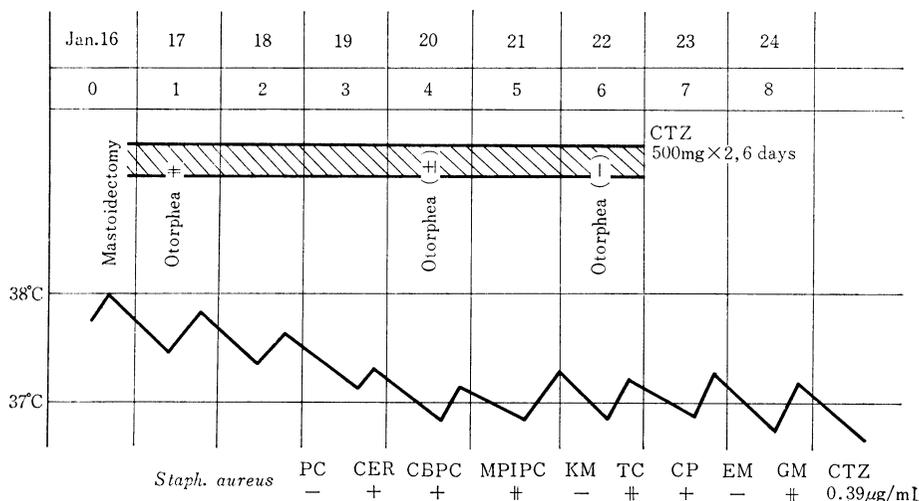


Table 8 Therapeutic results of other diseases with CTZ in O-R-L field

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity			Dosage		Side effect	Effect		
					PC	CER	CTZ	Daily dose	Duration			Total	
1. N.Z.	17	M	Acute tonsillitis	<i>β-Streptococcus</i> <i>Klebsiella</i>	#	+	0.39	1000	3	mg	3000	-	#
2. N.S.	25	F	"	<i>Staph.epidermidis</i> <i>Haemophilus</i>	+	#	0.20	1000	3		3000	-	#
3. H.K.	30	M	"	<i>β-Streptococcus</i>	#	#	0.39	1000	4		4000	-	#
4. K.N.	38	M	"	<i>β-Streptococcus</i> <i>Staph.epidermidis</i>	#	#	0.2	1000	3		3000	-	#
5. O.R.	27	M	Acute peritonsillitis	<i>β-Streptococcus</i>	#	#	0.39	1500(3X)	2		3500	-	#
6. S.H.	20	F	Peritonsillar-abscess	"	#	#	0.39	500	1		5000	-	#
7. K.M.	50	F	Absces of (1) fistula auris	<i>Staph. epidermidis</i>	+	#	0.2	1000	3		3000	-	#
8. N.G.	7	M	"	<i>β-Streptococcus</i>	#	#	0.2	500	3		1500	-	#
9. H.M.	45	M	Nosefruncle	No growth	#	#	0.2	1000	4		4000	-	#

Table 9 Therapeutic results with CTZ in O-R-L field

Diagnosis	Case	Effect	
		#	+
Suppurative otitis media	Acute 22 Chronic 1	14	5
Acute tonsillitis	4	1	0
Peritonsillitis	1	4	0
Peritonsillar-abscess	1	1	0
Abscess of fistula auris	1	1	0
Nosefruncle	2	1	0
Total	32	24 (75.0%)	5 (15.6%)
			3 (9.4%)

副 作 用

CTZ は塩酸リドカイン液に溶解して筋注を行なったので、注射による疼痛はそれほどのものはなく、また本剤注射による副作用はみられなかった。

結 語

1. 病巣分離の *Staph. aureus* 20 株に対する CTZ の抗菌力の peak は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にみられた (Table 1)。

2. CTZ 筋注後の血清 (10 倍希釈) の *Staph. aureus* 209 P 株に対する抗菌力を Biophotometer で記録すると 0.5, 1, 2 および 3 時間の血清では完全に菌の増殖を抑制した。

3. CTZ 静注後の血中濃度は 500 mg, 1,000 mg の筋注いずれにおいても、血中濃度の peak は 0.5 時間にみられた。

4. CTZ 筋注 1 時間後の上顎洞粘膜、口蓋扁桃、下甲介などの組織濃度と血中濃度を比較した。

5. 耳鼻咽喉科感染症 32 例の治療に本剤を応用し、著効 24 例 (75.0%)、有効 5 例 (15.6%)、有効率 90.6% の良好な成績を取めた (Table 9)。

6. 本剤は塩酸リドカイン液で溶解して筋注したが、とくに副作用はみられなかった。

文 献

- 1) NISHIDA M. *et al.*: J. Antibiotics 23: 184, 1970
- 2) BONILCE W. S. *et al.*: J. Bact. 84: 1292~1296,

1962

- 3) GRIFFITH R. S. *et al.*: J. A. M. A. 189: 823~828, 1964
- 4) MUGGLETON P. M. *et al.*: Brit. Med. J. 2: 1234~1237, 1964
- 5) MURDOCH J. M. *et al.*: Brit. Med. J. 2: 1238~1240, 1964
- 6) STEWART G. T. *et al.*: Lancet 2: 1305~1309, 1964
- 7) 三辺武右衛門, 他: 耳鼻咽喉科 38: 443~450, 1966
- 8) 第23回日本化学療法学会総会 新薬研究会報告(II) Ceftezole, 1975
- 9) OGAWA M. *et al.*: 14th Interscience Conference on Antimicrobial agents and Chemotherapy, 1975
- 10) ISHIYAMA S.: 14th Interscience Conference on Antimicrobial agents and Chemotherapy, 1975
- 11) KARIYONE K. *et al.*: J. Antibiotics 23: 131-136, 1970
- 12) 徐慶一郎, 他: Jap. J. Antibiotics 18: 501~504, 1970
- 13) 三辺武右衛門, 他: Jap. J. Antibiotics 18: 831~835, 1970

CLINICAL STUDIES ON CEFTEZOLE IN OTORHINO-LARYNGOLOGICAL FIELD

BUEMON SANBE, HARUKO MURAKAMI and KEIKO KOBAYASHI

Clinic of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

KEICHIRO JYO and SAKAI INAFUKU

Microbiological Laboratory, Kanto Teishin Hospital

Some laboratory examinations were made with a new antibiotic, ceftazole (CTZ), as well as the drug was applied clinically to several otorhinolaryngological infections, and the good results were obtained as follows.

- 1) The peak of MIC of CTZ was 0.39 $\mu\text{g/ml}$ against *Staph. aureus* isolated from lesions.
- 2) Observing by biophotometer, the growth of *Staph. aureus* 209 P was inhibited well by the serum (diluted 10 fold) 1/2, 1, 2 and 3 hours after 500 mg and 1,000 gm of CTZ were injected intramuscularly.
- 3) Serum concentration was determined by thin-layer cup method with *B. subtilis* ATCC 6633 as the test organism. The peak of serum level was obtained at 30 minutes after a single intramuscular injection of CTZ.
- 4) CTZ concentration in tissues one hour after intramuscular injection of 500 mg dosis of CTZ, the concentrations of palatine tonsilla and mucous membrane of sinusitis maxillaris were titrated. The concentrations of blood and palatine tonsilla were 13.0 $\mu\text{g/ml}$ and 1.4 $\mu\text{g/g}$ respectively, the concentrations of blood and mucous membrane of sinusitis maxillaris were 10.8 $\mu\text{g/ml}$ and 0.9 $\mu\text{g/g}$ respectively.
- 5) CTZ was administered by intramuscular injection to 32 cases of various infections in otorhinolaryngological field and the clinical results were excellent in 24 cases (75.0%), good in 5 cases (15.6%) and poor in 3 cases (9.5%).
- 6) Side effects were not obtained out of 32 cases.