

## Cefatrizine による耳鼻咽喉科領域の基礎的ならびに臨床的検討

三辺武右衛門・村上温子・小林恵子

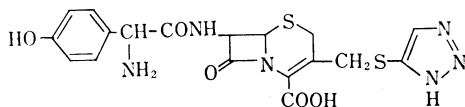
関東通信病院耳鼻咽喉科

徐慶一郎・稲福栄

関東通信病院微生物学検査科

Cefatrizine (以下, CFT と略す) は米国プリストル研究所において開発された半合成セファロスポリン系経口抗生剤である。7-Aminocephalosporanic acid の3位にトリアゾール環を導入し, さらに7位は *p*-hydroxy-D-phenylglycine でアシル化したもので, その化学構造式は Fig. 1 のとおりである。

Fig. 1 Structure formula of CFT



白色～淡黄色の結晶性粉末で, 水にはやや溶けにくく, 原末は室温密封容器中においては安定であり, 水溶液は酸性側では比較的安定であるが, アルカリ側では不安定である。

本剤はグラム陽性菌および陰性菌に対し広域性の抗菌力を有し<sup>1)</sup>, Cephalexin に比較しより高い抗菌力を有する<sup>2)</sup> ことが報告されている。本剤は経口投与によってよく吸収され, 体内ではほとんど代謝されず, 大部分は未変化で抗菌力を保存したまま主として尿中に排泄される<sup>3)</sup>。

われわれは本剤を萬有製薬株式会社から提供を受け, 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報告する。

## 抗 菌 試 験

1. 病巣分離の *Staph. aureus* および *Streptococcus* ( $\beta$ ) に対する CFT の MIC

病巣分離の *Staph. aureus* 42 株に対する感受性分布は 0.2~25  $\mu\text{g/ml}$  にあり, MIC のピークは 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にみられた (Table 1)。また, 病巣分離の *Streptococcus* ( $\beta$ ) 16 株に対する CFT の感受性分布は 0.025~1.56  $\mu\text{g/ml}$  にあり, 耐性株はみられない (Table 2)。

2. *Haemophilus* に対する CFT の MIC

病巣分離の *Haemophilus* 8 株に対する CFT の MIC は 0.39~12.5  $\mu\text{g/ml}$  にみられた (Table 3)。

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

CFT の *Staph. aureus* 209P 株に対する増殖阻止作

Table 1 Distribution of *Staph. aureus* to CFT

No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )							
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0
42	1	8	1	15	5	3	7	2

Table 2 Distribution of *Streptococcus* ( $\beta$ ) to CFT

No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )							
	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12
16	6	5	2	1	0	1	1	

Table 3 Distribution of *Haemophilus* to CFT

No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					
	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5
8		1	2	1	4	

用を Biophotometer (Jouan) を用いた増殖曲線から検討した。*Staph. aureus* の菌量は  $10^6$  に相当するものを使用した。

CFT 250mg 内服後の 1, 2, 3, 4, 6 時間の血清を採取し, 10 倍に希釈し, *Staph. aureus* を滴加し, 増殖曲線におよぼす作用を自動記録した。1, 2 時間の血清では菌の増殖を完全に抑制しているが, 3 時間の血清では抑制しきれず, 曲線は立上りを描いた (Fig. 2)。

同様に, CFT 500mg 内服後の 1, 2, 3 時間の血清では菌の増殖を完全に阻止する曲線像がみられた (Fig. 3)。

## 血 中 濃 度

血中濃度の測定には, 検定菌として *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を使用し, 検定培地には, SL-15 を使用した。希釈液には pH 6.0, 1/15M の燐酸 buffer を用い薄層カップ法によって行なった。

成人 2 人について, CFT 125mg 内服後の血中濃度の平均値は, 1 時間 1.7  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間 3.4  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間 1.3  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間 0.4  $\mu\text{g/ml}$  でそのピークは 2 時間にみられた。また成人 3 人について本剤 250mg 内服後の血清濃度の平均値は, 1 時間 2.8  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間 7.0  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間 3.2  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間 1.3  $\mu\text{g/ml}$  で血中濃度のピークは 2 時間にみられ, 6 時間後も有効濃度を維持し

Fig. 2 Anti-staphylococcal activity of CFT (1)

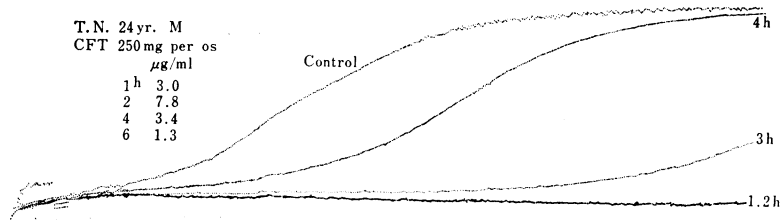
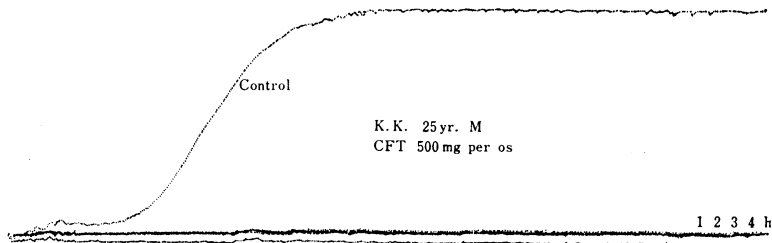


Fig. 3 Anti-staphylococcal activity of CFT (2)



ていることが観察された (Table 4, 5)。

組織濃度

成人について CFT 250mg 内服後 2 時間の上顎洞粘膜および口蓋扁桃の組織内濃度を測定した。測定法は、血中濃度測定法に準じて行なった。2 例の上顎洞粘膜濃度は 0.9~1.0 µg/ml, 2 例の扁桃組織濃度は 0.8~1.0 µg/ml であった (Table 6)。

臨床成績

耳鼻咽喉科感染症について CFT 投与による治療を行なった。治療対象は昭和 49 年 10 月から昭和 50 年 8 月にわたる 11 カ月間に関東通信病院耳鼻咽喉科における

患者について行なった。

投与法は、成人においては 1 日量 750mg を 3 回に分けて内服させ、学童においては 1 日量 375~500mg のカプセルを、小児では 10~15mg/kg のドライシロップを 3~4 回に分けて内服させた。

治療効果の判定は、投与 6 日間以内に治癒したものを著効、治癒に 7 日以上要したものおよび軽快したものを有効、効果のないものを無効として判定した。

1. 化膿性中耳炎における治療成績

1) カプセル剤投与により治療した化膿性中耳炎は 9 例 (急性症 5 例, 慢性症 4 例) で、著効 3 例, 有効 3 例, 無効 3 例の成績で 4~14 日間の投与を行なった。とくに副作用は認められなかった。急性症における無効例は *Staph. aureus* と緑膿菌の混合感染症例で、他の 1 例は *Staph. aureus* が検出され、本剤に対し 12.5 µg/ml の耐性を示した症例であった (Table 7)。次に症例を例示する。

症例 7 才 女 左急性化膿性中耳炎

現病歴 2 日前から左耳から耳漏が出るようになり、昭和 49 年 11 月 28 日に来院した。

Table 4 Serum concentration of CFT (125mg p.o.)

Case	Age	Sex	µg/ml			
			1	2	4	6h
1. H.	28	M	1.8	3.8	1.4	0.5
2. K.	21	F	1.6	3.0	1.2	0.3
Mean			1.7	3.4	1.3	0.4

Table 5 Serum concentration of CFT (250mg p.o.)

Case	Age	Sex	µg/ml			
			1	2	4	6h
1. N.	25	M	3.3	8.0	3.6	1.5
2. M.	23	M	2.4	5.5	3.0	1.2
3. S.	26	F	2.6	7.5	3.2	1.4
Mean			2.8	7.0	3.2	1.3

Table 6 Concentration of CFT in tissues (2hrs after 250mg p.o. administration)

Case	Age	Sex	Serum	Tissue (µg/ml)	
				Maxill. mucous membrane	Palatine tonsil
1. N.	25	M	8.0	0.9	
2. M.	23	M	5.5	1.0	
3. S.	26	F	7.5		1.0
4. O.	19	M	6.0		0.8

Table 7 Clinical result with CFT administration in acute suppurative otitis media

Cases	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity				Dosage			Side-effects	Results
					PC	CER	ABPC	CFT	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)		
1. M. Y.	30	F	Acute o. media (L)	<i>Staph. aureus</i> <i>Pseud.</i>	+	++	+	6.25 >100	750	6	4500	-	-
2. I. U.	46	F	Chronic o. media (R)	<i>Staph. aureus</i>	-	++	-	3.12	750	11	8250	-	+
3. S. O.	43	F	Chronic o. media (R)	<i>Staph. epiderm.</i>	+++	+++	+++	1.56	750	7	5250	-	+
4. U. S.	52	F	Chronic o. media (L)	<i>Staph. epid.</i>	+	++	+	1.56	500	14	7000	-	+
5. T. K.	22	M	Chronic o. media (R)	<i>Staph. epid.</i> <i>Pseud.</i>	+	+++	++	1.56 >100	750	8	6000	-	-
6. S. G.	7	F	Acute o. media (L)	<i>Staph. epid.</i>	++	+++	+++	0.78	375	4	1500	-	++
7. Y. Y.	43	F	Acute o. media (R)	No growth					750	6	4500	-	++
8. T. R.	29	F	Acute o. media (L)	<i>Staph. aureus</i>	-	++	-	12.5	750	6	4500	-	-
9. F. R.	7	M	Acute o. media (R)	<i>Haemophilus</i>	++	++	+++	0.78	375	6	2250	-	++

Table 8 Clinical result with CFT administration in paranasal sinusitis

Cases	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity				Dosage			Side-effects	Results
					PC	CER	ABPC	CFT	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)		
1. K. T.	40	F	Acute paranasal sinusitis (R)						750	12	9000	-	+
2. D. I.	34	M	Acute maxillary sinusitis (R)	<i>Staph. epiderm.</i>	+++	+++	+++	0.39	500	6	3000	-	+
3. H. K.	31	M	Acute paranasal sinusitis (L)	No growth					750	6	4500	-	-
4. S. N.	43	F	Acute paranasal sinusitis (L)	No growth					750	14	10500	-	+
5. O. S.	11	F	Subacute paranasal sinusitis	<i>Haemophil.</i> <i>Bacill. G (+)</i>	+++ +++	+	++	1.56 0.049	500	10	5000	-	-
6. H. N.	46	F	Chronic paranasal sinusitis (R)						750	14	10500	-	+
7. U. R.	37	F	Acute paranasal sinusitis	<i>Haemophil.</i>	++	+	+++	0.78	750	10	7500	-	++
8. Y. N.	34	F	Acute paranasal sinusitis (L)	No growth					750	6	4500	-	++
9. S. M.	15	M	Acute paranasal sinusitis (L)	<i>Strep. (β)</i>	++	+++	+++	0.05	500	6	3000	-	+
10. M. T.	21	F	Acute paranasal sinusitis	<i>Diploc. pneum.</i>	+++	+++	+++	0.2	1000	6	6000	-	+
11. S. O.	1	F	Acute paranasal sinusitis	<i>Haemophilus</i>	+++	++	+++	1.56	100	10	1000	-	+
12. H. N.	12	F	Chronic paranasal sinusitis	<i>Diploc. pneum.</i> <i>Haemophilus</i>	++ ++	+++ +	+++ +++	0.2 0.25	500	6	3000	-	+
13. U. R.	8	F	Chronic paranasal sinusitis	<i>Pneumoc.</i> <i>Haemophilus</i>	+++ ++	+++ ++	+++ +++	0.2 6.25	375	6	2250	-	-
14. U. I.	6	M	Chronic paranasal sinusitis	<i>Haemophilus</i>	+	++	++		150	13	1950	-	+
15. Y. M.	2.5	F	Chronic paranasal sinusitis	<i>Haemophilus</i> <i>Pneumoc.</i>	+	+	+	3.12	375	14	5250	-	+

Table 9 Clinical result with CFT administration in other infections

Cases	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity				Dosage			Side-effects	Results
					PC	CER	ABPC	CFT	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)		
1. S. K.	9	F	Furuncle of ear	<i>Staph. epiderm.</i>	++	++	++	0.78	375	4	1500	—	++
2. O. O.	13	F	Acute tonsillitis	<i>Strep. (β)</i>	++	++	++	0.025	375	5	1875	—	++
3. H. N.	30	M	Acute tonsillitis	<i>Haemophilus</i>	++	++	++	0.05	750	6	4500	—	++
4. I. T.	20	M	Acute tonsillitis	<i>Staph. (β)</i>	++	++	++	0.05	750	5	3750	—	++
5. E. O.	4	M	Acute lymphadenitis of neck		++	++	++	0.05	200	4	800	—	++

Table 10 Clinical result of suppurative otitis media with CFT-dry-syrup

Cases	Age	Sex	Diagnosis	Bacteria detected	PC	Sensitivity			Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)	Side-effects	Effects
						CER	ABPC	CFT (μg/ml)					
1. S. G.	1.5	M	Acute o. media (L)	<i>Staph. epiderm.</i>	+	++	++	0.78	100	6	600	—	++
2. Y. T.	7	M	Acute o. media (R)	<i>Diploc. pneum.</i>	++	++	++	0.2	150	4	600	—	++
3. I. D.	2.5	M	Acute o. media	No growth	—	—	—	—	150	6	800	—	+
4. K. M.	4	M	Acute o. media (R)		—	—	—	—	150	4	600	—	++
5. M. K.	4	F	Acute o. media (R)		—	—	—	—	150	4	600	—	++
6. A. K.	1	F	Acute o. media (L)	<i>Staph. aureus</i> <i>Strep. (γ)</i>	—	++	++	—	100	1	—	Diarrhoea	discontinued
7. S. S.	7	M	Acute o. media (L)	No growth	—	—	—	—	150	6	900	—	—
8. T. D.	3	F	Acute o. media (R)	No growth	—	—	—	—	150	4	600	—	++
9. A. Y.	5	F	Acute o. media Mastoiditis (L)	<i>Staph. aureus</i>	—	++	++	3.12	300	6	1800	—	+
10. N. M.	3	F	Acute o. media (R)	<i>Haemophilus</i>	+	—	—	—	150	11	1650	—	+
11. M. Y.	5	M	Acute o. media (L)	No growth	—	—	—	—	200	6	1200	—	+

12. M. O.	2.5	F	Acute o. media (R)	<i>Staph. aureus</i> <i>Strep. (β)</i>	+	+	3.12 0.05	150	4	600	—	+
13. N. M.	1	F	Acute o. media	<i>Micrococ.</i>	+	+		100	1	100	Eruption	+
14. M. G.	5	F	Acute o. media (L)	<i>Coccus (G. +)</i>	+	+	1.56	200	4	800	—	+
15. M. K.	3	F	Acute o. media (L)	No growth				150	6	900	—	+
16. M. S.	1/2	F	Acute o. media (R)	<i>Staph. aureus</i> <i>Strep. (β)</i>	+	+	0.39 0.025	100	6	600	—	+
17. H. G.	6	M	Acute o. media (L)	No growth	+	+		200	4	800	—	+
18. N. D.	3	M	Acute o. media (R)	<i>Haemophilus</i>	+	+		150	4	600	—	+
19. M. N.	3	F	Acute o. media (R)	<i>Staph. epid.</i>	+	+	0.78	150	6	900	—	+
20. O. Z.	6	F	Acute o. media (L)		+	+		200	6	1200	—	+
21. M. R.	4	F	Acute o. media (L)	<i>Strep. (β)</i>	+	+	0.025	150	6	900	—	+
22. M. K.	3	M	Acute o. media (R)	<i>Strep. (α)</i>	+	+	0.20	150	4	600	—	+
23. Y. D.	3	M	Acute o. media (R)	<i>Microc.</i>	+	+	0.39	150	6	900	—	+
24. I. G.	3	F	Acute o. media (L)		+	+		150	6	900	—	+
25. S. W.	1	F	Acute o. media (R)	<i>Staph. epid.</i> <i>Pseud.</i>	+	+	0.39 >100	100	6	600	—	+
26. I. T.	2	M	Acute o. media (R)	No growth	+	+		100	4	400	—	+
27. T. G.	9M	M	Acute o. media (R)	<i>Strep. (β)</i>	+	+	0.025	100	4	400	—	+
28. N. B.	2	M	Acute o. media (R)	No growth	+	+		100	3	300	—	+
29. I. I.	3	F	Acute o. media (R)	<i>Staph. aureus</i>	+	+	0.39	150	4	600	—	+
30. S. T.	9M	M	Subacute media (R)	No growth	+	+		100	6	600	—	+

Table 11 Clinical results with CFT administration in otorhinolaryngological infections

Diagnosis	Cases	Clinical effects			
		++	+	-	Other
1. Suppurative otitis media	Acute 5	3	0	2	2 (Eruption, Diarrhoea) (discontinued)
	Chronic 4	0	3	1	
2. Acute suppurative otitis media (dry-syrup)	30	23	4	1	
3. Paranasal sinusitis	15	2	10	3	
4. Furuncle of ear	1	1	0	0	
5. Acute tonsillitis	3	3	0	0	
6. Lymphadenitis of neck	1	1	0	0	
Total	59	33 (55.9%)	17 (28.8%)	7 (11.9%)	2 (3.4%)

現症 一般所見は尋常であったが、左耳から粘液膿性耳漏が中等量認められた。耳漏から感性検査を行ない、本剤投与による治療を行なった。

治療経過 耳漏からは *Staph. epid.* が検出され、その感性は PC(+)、CER(++)、ABPC(++), CFT 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。CFT 1日量 375mg の投与を行ない、耳漏は著しく減少し、4日間の内服によって耳漏は止まり著効を取めた。とくに副作用はみられなかった。

### 2) 副鼻腔炎における治療成績

副鼻腔炎 15例 (急性症 10例, 慢性症 5例) における治療成績は、著効 2例, 有効 10例, 無効 3例の成績であった。本剤の投与期間は 6~14日間であったが、とくに副作用はみられなかった (Table 8)。次に症例を例示する。

#### 症例 37才女 両急性副鼻腔炎

現病歴 風邪に継発して鼻漏が多量に出るようになり、昭和 49年 12月 3日 来院した。

現症 一般所見には著変はみられなかった。鼻粘膜は発赤腫脹し、中鼻まで粘液膿性鼻漏が中等量認められたので、培養試験を行ない、本剤投与による治療を行なった。

治療経過 鼻漏からは *Haemophilus* が検出され、その感性は PC(+)、CER(+), ABPC(++), CFT 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。CFT を 1日量 750mg, 6日間の投与によって鼻漏はほとんど消退し、著効を取めた。とくに副作用はみられなかった。

### 3) その他の感染症に対する治療成績

耳癩, 急性扁桃炎, 急性頸部淋巴腺炎など 5例について、CFT 経口投与による治療を行ない、全例に著効を取め治癒した。とくに副作用はみられなかった (Table 9)。

### 2. CFT-ドライシロップによる治療成績

CFT-ドライシロップを 1日量 10~15mg/kg 小児に投与して治療を行なった。小児の急性化膿性中耳炎 30例においては著効 23例, 有効 4例, 無効 1例で、発疹や下痢の副作用のため投与を中止したものが 2例がみられた (Table 10)。

耳鼻咽喉感染症 59例に対し、CFT の経口投与による治療を行ない、著効 33例 (55.9%), 有効 17例 (28.8%), 無効 7例 (11.9%), 有効率 84.7% の成績を取めた (Table 11)。

### 副作用

カプセル剤の経口投与を行なった 29例には特別の副作用はみられなかったが、ドライシロップ剤によって治療した小児の化膿性中耳炎 30例のうち 2例に発疹と下痢の副作用が認められ、投与を中止した。

### 結語

1. CFT の病巣分離 *Staph. aureus* に対する抗菌力のピークは 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にあり、CEX に比較し抗菌力が高いことを示している。

2. CFT の *Streptococcus* ( $\beta$ ) に対する抗菌力は、0.025~1.56  $\mu\text{g/ml}$  にみられた。

3. CFT 内服後の血清 (10倍希釈) の *Staph. aureus* (209P株) に対する抗菌力を Biophotometer で観察した。250mg 内服後 1, 2 時間の血清では菌の発育を完全に阻止し、500mg 内服 1, 2, 3, 4 時間の血清では菌の増殖を完全に抑制する曲線像がみられた。

4. 成人において CFT 内服後の血中濃度のピークは 2時間にあり、6時間後においてもなお、CFT が測定され、血中内濃度の持続時間が長いことが判明した。

5. 上顎洞粘膜や口蓋扁桃内組織濃度は、250mg 内服後 2時間には 0.8~1.0  $\mu\text{g/ml}$  であった。

6. 耳鼻咽喉感染症 59例の治療を行ない、著効 33例 (55.9%), 有効 17例 (28.8%), 有効率 84.7% であっ

た。

7) 副作用。これら臨床例の治療において、発疹、下痢を訴え、使用を中止したものが2例みられた。

#### 文 献

- 1) YOURASSOWSKY, E.; E. SCHOUTENS & M. P. VANDERLINDEN: Comparative inhibitory activity of BL-S 640 and two other cephalosporins.

J. Antibiotics 28: 590~593, 1975

- 2) LEITNER, F.; R. E. BUCK, M. MISIEK, T. A. PURSIANO & K. E. PRICE: BL-S 640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity: Properties *in vitro*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7: 298~305, 1975
- 3) Cefatrizine 研究会報告, 第22回化学療法学会東日本支部総会, 1975

## LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATIONS OF CEFATRIZINE IN OTOLARYNGOLOGICAL FIELD

BUEMON SANBE, HARUKO MURAKAMI and KEIKO KOBAYASHI

Clinic of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

KEIICHIRO JYO and SAKAE INAFUKU

Microbiological Laboratory, Kanto Teishin Hospital

1. Peak of MIC distribution of cefatrizine (CFT) against *Staphylococcus aureus* isolated from the focus was noted at 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and it was stronger than that of cephalixin (CEX).
2. Antibacterial activity of CFT against *Streptococcus hemolyticus* ( $\beta$  type) was observed at the range from 0.025 to 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .
3. Antibacterial activity of CFT against *Staphylococcus aureus* (209P-strain) in serum ( $10^{-1}$  diluted) after oral administration was examined by biophotometer. Proliferation of the organism was completely inhibited 1 and 2 hours after 250mg oral administration of CFT, and the curve showing complete inhibition of the organism proliferation was observed 1, 2, 3 and 4 hours after 500mg oral administration.
4. The peak serum concentration of CFT in adults was noted 2 hours after 125 and 250mg oral administration. And even 6 hours later CFT was observed, therefore CFT is considered to show prolonged serum concentration.
5. The concentration in maxillary sinus membrane and tonsillar tissues was noted at 0.8~1.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  2 hours after 250mg oral administration.
6. Fifty-nine patients of oto-rhino-laryngological infections were medicated by CFT and the result obtained was markedly effective in 33 (55.9%) and good effective in 17 (28.8%), with the total effectiveness rate of 84.7%.
7. As to the adverse reactions during the treatment, 2 patients complained of exanthema and diarrhea, for which the medication was discontinued.