

耳鼻咽喉科領域における Ceftriaxone (Ro13-9904) の臨床的検討 ならびに宿主防御能に対する影響について

栗山一夫・馬場廣太郎・清水元博・古内一郎

獨協医科大学耳鼻咽喉科学教室

要 旨

Long-acting cephalosporin 剤 ceftriaxone (CTRX, Ro13-9904) について検討した結果以下の成績が得られた。

1) *In vitro* 抗菌力は *Streptococcus* sp.14株がいずれも MIC \leq 0.2 μ g/ml であったほか、腸内細菌科の3菌種と *H. influenzae* およびグラム陽性嫌気性球菌群に高い抗菌活性を認め、*P. aeruginosa* と *B. fragilis* には耐性傾向がみられた。最も多く検出された *S. aureus* 17株は3.13 μ g/ml にピークをもつ感受性分布を示した。

2) 臨床効果は著効15例、有効11例、やや有効1例、無効2例、不明1例であった。このうち投薬中症状改善傾向がみられず脱落した不明1例と無効2例中1例はいずれも *S. aureus* 単独検出例であったが、*S. aureus* 検出例でも他の菌種との混合検出例では8例中6例が著効～有効と高い有効性がみられた。

3) 軽度の慢性肝炎を有する症例と菌性上顎洞炎手術例の2例について本剤の宿主防御能因子に及ぼす影響の有無を検討したが、投薬後も宿主防御能障害を示す変化はみられなかった。

4) 治験症例のうち自覚症状および臨床検査成績から副作用と思われるものは認められなかった。

エフ・ホフマン・ラ・ロッシュ社で開発された long-acting cephalosporin 剤 ceftriaxone (CTRX, Ro13-9904) は広い抗菌スペクトラムを有するが、特に腸内細菌科、なかでも gentamicin 耐性株に高い抗菌活性がみられ、血清タンパク結合率95%を示すにもかかわらず抗菌力にはほとんど影響が認められないという^{1,2)}。

今回耳鼻咽喉科領域感染症について臨床効果に併せて、少数例ではあるが、投薬前後の宿主防御能因子への影響の有無を検討した。

I. 材料および方法

1. *In vitro* 抗菌力

患者病巣より分離した *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 17株、*Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) 2株、*Streptococcus pyogenes* group A (*S. pyogenes*) 11株、*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) 3株、*Escherichia coli* (*E. coli*) 3株、*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 2株、*Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 1株、*Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 2株、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 4株、*Peptococcus* sp. 2株、*Peptostreptococcus* sp. 1株

および *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) 5株の合計53株に対する CTRX の抗菌力を化学療法学会標準法に基づき寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

使用培地は検出菌種により Mueller-Hinton 培地 (榮研)、5%ヒツジ血液加 Mueller-Hinton 培地および同培地をチョコレート化したものと GAM 寒天培地 (ニッセイ) で、接種菌量は被検菌を37°C 20時間ブイヨン培養後 10⁶cells/ml に調整した。

2. 宿主防御能の検討

1) Spontaneous NBT テスト

好中球の食殺菌系機能検査のスクリーニングとして松田ら³⁾の毛細管法により色素還元を指標とする好中球機能亢進の有無を検討した。

2) 好中球殺菌能テスト

Quie ら⁴⁾の方法に準じて好中球殺菌能を検討したが、対照としては健康成人男子3名(28~32歳)の新鮮血清を用いた。また被検菌として *S. aureus* 209P 株を使用した。

菌量の変動は、60分培養後の培養0分に対する生残菌数を百分率で表わした。

Table 1 MIC distribution of clinical isolates to CTRX

Organism (No. of strains)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>S. aureus</i> (17)				1	7	3	1	1	2	2
<i>S. epidermidis</i> (2)					1	1				
<i>S. pyogenes</i> (11)	11									
<i>S. pneumoniae</i> (3)	3									
<i>E. coli</i> (3)	2		1							
<i>K. pneumoniae</i> (2)	2									
<i>S. marcescens</i> (1)				1						
<i>H. influenzae</i> (2)	2									
<i>P. aeruginosa</i> (4)										4
<i>Peptococcus</i> sp. (2)		1	1							
<i>Peptostreptococcus</i> sp. (1)	1									
<i>B. fragilis</i> (5)							1		2	2

3) 好中球遊走能

注射⁹⁾のagarose plate法により測定したが、chemoattractantとしては*E. coli* NIHJ JC-2株 20時間培養濾液を使用した。

4) 補体蛋白C3 (β_{100})の定量

C3の溶血活性測定に代えてC3 (β_{100})の蛋白質量の測定を市販の免疫拡散板 M-Partigen-C3c (日本ヘキスト社製)により行ったか、測定に先立ち別売の標準抗血清 Human-C3c/C3c human (Behringwerke 製)による検量線の作成を行った。

5) 免疫グロブリンの測定

IgG, IgA, IgMの3クラスをTripartigen-IgG, -IgA および-IgM (いずれも日本ヘキスト社製)を用い一元免疫拡散法で測定した。この場合もそれぞれの標準抗血清 Ig-Standard (Behringwerke 製)により検量線を作成した。

II. 成績

1. *In vitro* 抗菌力

CTRXの病巣分離各菌種に対する*in vitro*抗菌力をTable 1に示す。

CTRXが最も強い抗菌活性を示したのは、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Peptostreptococcus* sp.の4菌種で、いずれも $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$ のMICであった。次いで*E. coli*, *Peptococcus* sp., *S. marcescens*がそれぞれ1.56~ $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$ の範囲で発育を阻止した。

一方*S. aureus*では $3.13\mu\text{g/ml}$ にヒークを有する1.56~ $\geq 100\mu\text{g/ml}$ の感受性分布であったほか、*S. epi-*

dermidis 2株は $3.13\mu\text{g/ml}$ と $6.25\mu\text{g/ml}$ のMICで*Staphylococcus*のspeciesはいずれも前記7菌種にくらべて大きいMICを示した。また*P. aeruginosa*は4株のすべてが $\geq 100\mu\text{g/ml}$ の耐性株であり、*B. fragilis*もそのMICが $12.5\sim\geq 100\mu\text{g/ml}$ の耐性化傾向がうかがわれた。

2. 臨床的検討

1) 対象症例

耳鼻咽喉科領域感染症患者30名(年齢16~74歳, 男10名, 女20名)を対象としたが、その疾患別内訳は慢性化膿性中耳炎5例, 急・慢性副鼻腔炎3例, カタル性アンギーナ15例, 陰窩性アンギーナ6例, 扁桃周囲膿瘍1例である。

2) 投与方法および投与量

疾患の重症度および年齢に応じて $0.5\sim 1.0\text{g}$ を5分間以上かけてone shot 静注により29例には1日1回, 1例のみ1日2回投与した。投与期間は2~6日間(平均3.6日間)である。

3) 効果判定基準

著効: CTRX投与後3日以内にすべての自・他覚症状の消失または著明改善がみられ, 原因菌と考えられる病巣検出菌の陰性化が認められたもの。

有効: 7日以内に上記の条件を満足させるか, あるいは改善傾向の著しいもの。

やや有効: 7日以内に自・他覚症状のうちいくつかは改善傾向が認められたもの。

無効: 投与期間中上記諸症状の改善がまったく認められないか, 症状の増悪をみたもの。

Table 2 Clinical efficacy of CTRX by isolated bacteria

Organisms	Efficacy					Efficacy rate (%)
	+++	++	+	-	Unknown	
<i>S. aureus</i>				1	1	0/1
<i>S. pyogenes</i>	9	1				10/10
<i>S. pneumoniae</i>	2	1				3/3
<i>E. coli</i>		2				2/2
<i>H. influenzae</i>	1					1/1
<i>S. marcescens</i>		1				1/1
<i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i>		1	1			1/2
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>		2				2/2
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>				1		0/1
<i>S. aureus</i> + <i>Peptococcus</i> sp.	1					1/1
<i>S. aureus</i> + <i>B. fragilis</i>		2				2/2
<i>S. pyogenes</i> + <i>H. influenzae</i>	1					1/1
<i>Peptococcus</i> sp. + <i>B. fragilis</i>	1					1/1
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> + <i>Peptostreptococcus</i> sp.		1				1/1
Total	15	11	1	2	1	26/29 (89.7)

Table 3 Clinical efficacy of CTRX by diagnosis

Diagnosis	Efficacy					Efficacy rate (%)
	+++	++	+	-	Unknown	
Chronic otitis media		1	1	2	1	1/4
Sinusitis	1	2				3/3
Angina catarrhalis	8	7				15/15
Angina lacunaris	5	1				6/6
Peritonsillar abscess	1					1/1
Total	15	11	1	2	1	26/29 (89.7)

なお著効および有効例をもって臨床効果の明らかであったものとして有効率の算定を行った。

4) 臨床成績

In vitro 抗菌力が臨床効果にかならずしも比例しないのは宿主側の防御能因子との関連からも十分考えられることである。そこで検出菌種別の臨床効果 (Table 2) と *in vitro* 抗菌力との関連を検討したところ比較的良好に相関していることが認められた。

次に疾患別臨床効果であるが、副鼻腔炎 3 例および咽頭感染症 22 例はいずれも著効～有効で高い臨床効果がみられたが、慢性化膿性中耳炎 5 例では有効 1 例のみで 3 例には十分な効果が認められず、1 例は効果判定不能で

あった。30 症例に対する本剤の有効率は 89.7% であった (Table 3)。

各症例を総括したものを Table 4 に示す。

5) 宿主防御能

軽度の慢性肝炎を有する症例 18 と菌性上顎洞炎で手術を施行した症例 8 の 2 例について投薬前後の宿主防御能各因子の変動の有無を検討した。その結果は Table 5 に示したように宿主防御能障害を来すような有意変動は 2 症例とも認められなかった。

6) 副作用

本剤投与による副作用と思われる自・他覚症状ならびに臨床検査値の異常は治験期間中全例において認められ

Table 4 Therapeutic results of CTRX

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Clinical isolates	MIC (μ g/ml)	Bacterial effect	CTR administration			Clinical effect	Side effect
								Daily dose (g \times time)	Route	Duration (days)		
1	Y.K.	25	F	Chronic otitis media	<i>S. aureus</i>	≥ 100	Persisted	1 \times 1	i.v.	4	(-)	(-)
2	K.O.	74	M	Chronic otitis media	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	25 ≥ 100	Persisted	0.5 \times 1	i.v.	5	(-)	(-)
3	M.M.	18	M	Chronic otitis media	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	3.13 3.13	Unknown	1 \times 1	i.v.	3	(++)	(-)
4	Y.S.	47	F	Chronic otitis media	<i>S. aureus</i>	6.25	Replaced	1 \times 1	i.v.	5	Unknown	(-)
5	T.T.	50	F	Chronic otitis media	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	12.5 6.25	Decreased	1 \times 1	i.v.	5	(+)	(-)
6	A.I.	41	M	Chronic sinusitis	<i>S. aureus</i> <i>B. fragilis</i>	3.13 50	Decreased	1 \times 1	i.v.	5	(++)	(-)
7	M.O.	42	F	Acute sinusitis	<i>S. aureus</i> <i>B. fragilis</i>	3.13 ≥ 100	Decreased	1 \times 1	i.v.	5	(++)	(-)
8	T.I.	36	F	Odontogenous sinusitis	<i>S. aureus</i> <i>Peptococcus</i> sp.	3.13 0.39	Eradicated	1 \times 2	i.v.	6	(+++)	(-)
9	T.U.	28	F	Angina catarrhalis	<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0.2	Eradicated	1 \times 1	i.v.	5	(++)	(-)
10	A.T.	32	F	Angina catarrhalis	<i>S. pyogenes</i>	≤ 0.2	Eradicated	1 \times 1	i.v.	3	(+++)	(-)
11	T.F.	50	F	Angina catarrhalis	<i>E. coli</i>	≤ 0.2	Eradicated	0.5 \times 1	i.v.	3	(++)	(-)
12	S.Y.	19	M	Angina catarrhalis	<i>S. pyogenes</i>	≤ 0.2	Unknown	1 \times 1	i.v.	2	(+++)	(-)
13	S.I.	40	F	Angina catarrhalis	<i>S. pyogenes</i>	≤ 0.2	Eradicated	1 \times 1	i.v.	4	(++)	(-)
14	T.M.	16	M	Angina catarrhalis	<i>H. influenzae</i>	≤ 0.2	Eradicated	1 \times 1	i.v.	4	(+++)	(-)
15	M.U.	52	F	Angina catarrhalis	<i>E. coli</i>	≤ 0.2	Unknown	1 \times 1	i.v.	3	(++)	(-)

Table 4 (Continued)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Clinical isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Bacterial effect	CTRX administration			Clinical effect	Side effect
								Daily dose (g \times time)	Route	Duration (days)		
16	S.T.	55	F	Angina catarrhalis	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>	≤ 3.13 ≤ 0.2	Decreased Eradicated	1 \times 1	i.v.	4	(++)	(-)
17	K.T.	68	F	Angina catarrhalis	<i>S. pyogenes</i>	≤ 0.2	Eradicated	1 \times 1	i.v.	2	(+++)	(-)
18	Y.W.	48	M	Angina catarrhalis	<i>S. marcescens</i>	1.56	Eradicated	1 \times 1	i.v.	5	(++)	(-)
19	T.O.	40	F	Angina catarrhalis	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp.	6.25 0.78 ≤ 0.2	Unknown	1 \times 1	i.v.	4	(++)	(-)
20	T.F.	62	F	Angina catarrhalis	<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i> (Sputum)	≤ 0.2 ≤ 0.2	Eradicated	0.5 \times 1	i.v.	4	(+++)	(-)
21	H.S.	24	F	Angina catarrhalis	<i>S. pyogenes</i>	≤ 0.2	Eradicated	1 \times 1	i.v.	3	(+++)	(-)
22	H.O.	56	F	Angina catarrhalis	<i>S. pyogenes</i>	≤ 0.2	Unknown	1 \times 1	i.v.	2	(+++)	(-)
23	S.U.	20	M	Angina catarrhalis	<i>S. pyogenes</i>	≤ 0.2	Eradicated	1 \times 1	i.v.	3	(+++)	(-)
24	E.M.	57	F	Angina lacunaris	<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0.2	Unknown	1 \times 1	i.v.	2	(+++)	(-)
25	H.M.	25	M	Angina lacunaris	<i>S. pyogenes</i>	≤ 0.2	Unknown	1 \times 1	i.v.	2	(+++)	(-)
26	K.N.	47	M	Angina lacunaris	<i>S. pyogenes</i>	≤ 0.2	Eradicated	1 \times 1	i.v.	3	(+++)	(-)
27	M.S.	35	F	Angina lacunaris	<i>S. pyogenes</i>	≤ 0.2	Unknown	1 \times 1	i.v.	3	(+++)	(-)
28	N.M.	50	M	Angina lacunaris	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	≤ 0.2 1.56	Eradicated	1 \times 1	i.v.	4	(++)	(-)
29	K.T.	45	F	Angina lacunaris	<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0.2	Unknown	1 \times 1	i.v.	2	(+++)	(-)
30	F.T.	54	F	Peritonsillar abscess	<i>Peptococcus</i> sp. <i>B. fragilis</i>	0.78 50	Eradicated Decreased	1 \times 1	i.v.	3	(+++)	(-)

Table 5 Host defense mechanisms in treatment with CTRX

Case	Age	Sex		Isolated bacteria	WBC (ccm)	PMN (%)	NBT (%)	Chemotaxis (cm) (40 × linear distance)	Bactericidal capacity (%)	C3 (mg/dl)	IgG	IgA	IgM
											(mg/dl)		
Y.W.	48	M	B	<i>S. marcescens</i>	4,800	52	31	1.9	20.8	48.4	1,210	225	145
			A	(-)	4,500	45	12	1.8	19.6	45.0	1,340	242	158
T.I.	36	F	B	<i>S. aureus</i>	8,400	79	38	3.0	3.2	67.6	1,250	230	195
			A	<i>Peptococcus</i> sp. (-)	6,800	61	14	2.6	2.9	64.5	1,160	168	215

B : Before, A : After

なかった。

III. 考 察

CTRX は最初にも述べたように、グラム陰性桿菌、特に腸内細菌科の菌種のほか、*S. marcescens* 等にもすぐれた抗菌力を示す。しかし ANGEHRN ら⁶⁾は *S. aureus* に対する抗菌力はやや劣ると報告している。今回の成績でも CTRX は病巣分離12菌種中9菌種にすぐれた抗菌活性を示したが、耳鼻咽喉科領域関連病巣から高頻度に検出される *S. aureus* に対しては *in vitro* 抗菌活性ならびに *S. aureus* 単独検出2症例の臨床効果のいずれもが不満足な結果であった。

しかし興味あることに、*S. aureus* と他の菌種の混合検出例では8例中6例に著効ないしは有効という臨床成績が得られた (Table 2)。

このような結果をみた根拠として次のようないくつかの理由が考えられる。

1) 抗生剤の有効性は MIC のみで一元的に評価はできない。CTRX は容易に高い血中濃度が得られ、臓器親和性も強いので、*in vitro* 抗菌力から予測される以上の臨床効果が認められたこと、またこの対象症例群がこれらの条件を十分満足させる状態にあったこと、2) これらの患者はいずれも全身性基礎疾患はなく、当科外来受診時以外は健康人として日常を過ごしている人たちであって、宿主防御能諸因子の破綻がみられず、食・殺菌系が生体内で十分に働いたこと、3) MAIBACH ら⁷⁾のいう細菌相互の拮抗作用 (bacterial interference)、すなわち他の菌種との共存により *S. aureus* の増殖が抑制された結果その菌量が起炎性発現以下におさえられたこと、などである。

しかしこれらの理由はどれも推測の域を出ないものであり、そのいずれが決定的因子であるとは明言し難い。上述の3因子が相補的に働いたのかもしれないし、また

まったく異なった因子の関与も考えられる。

いずれにせよこの件に関してはそれなりの設定条件のもとで検討する必要があるものと思われる。

ところで宿主防御能について検討したのはわずか2症例であり、有意変動を検討するには不十分な例数である。しかしウサギについてはあるが、堀が行った CP と PCG との宿主防御能に及ぼす影響についての比較検討⁸⁾では CP 投与群では全例非特異的および特異的防御能因子の抑制が認められたのに対し、PCG 投与群ではまったく認められなかったことから類推して、例外はあるものの、多くの β -lactam group の作用機作および生体に及ぼす影響を考え合せてみると今回の成績はある程度評価してよいのではないかと考える。

文 献

- 1) WISE, R.; A. P. GILLET, M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: Ro 13-9904. A cephalosporin with a high degree of activity and broad antibacterial activity: an *in vitro* comparative study. J. Antimicrob. Chemother. 6: 595~600, 1980
- 2) REINER, R.; U. WEISS, U. BROMBACHER, P. LANZ, M. MONTAVON, A. FURLENMEIER, P. ANGEHRN & P. J. PROBST: Ro 13-9904/001, A novel potent and long-acting parenteral cephalosporin. J. Antibiot. 33: 783~786, 1980
- 3) 松田重三, 他: 毛細管法による簡便な NBT 還元試験の検討。医学のあゆみ 84: 39~42, 1973
- 4) ANGEHRN, P.; J. G. WHITE, B. HOLMES & R. A. GOOD: *In vitro* bactericidal capacity of human polymorphonuclear leukocytes: Diminished activity in chronic granulomatous disease of childhood. J. Clin. Invest. 46: 668~679, 1967
- 5) 辻 芳郎, P. G. WHITE: 白血球遊走能の新しい測定法。医学のあゆみ 98: 722~723, 1976
- 6) ANGEHRN, P.; P. J. PROBST, R. REINER & L. THEN: Ro 13 9904, a long-acting broad-spectrum cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* studies. Antimicrob.

- Agents Chemother. 18 : 913~921, 1980
- 7) MAIBACH, H. L.; W. G. STRAUSS & H. R. SHINEFIELD: Bacterial interference: Relating to chronic furunculosis in man. Br. J. Derm. 81 (S 1) : 69~76, 1969
- 8) 堀 誠: 抗生物質が免疫に及ぼす影響。慈医誌 88 : 815~829, 1973

CLINICAL EVALUATION AND THE EFFECT ON HOST DEFENSE MECHANISM OF CEFTRIAXONE (Ro 13-9904) IN OTOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

KAZUO KURIYAMA, KOHTARO BABA, MOTOHIRO SHIMIZU and ICHIRO FURUUCHI
Department of Otolaryngology, Dokkyo University, School of Medicine

The *in vitro* activity of ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) against a broad spectrum of 53 organisms was determined. The MICs of CTRX for *S. pyogenes* (group A) and *S. pneumoniae* were $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$; however, MIC for *Staphylococcus* sp. ranged from 1.56 to $\geq 100 \mu\text{g/ml}$.

CTRX was considerably active against gram-negative facultative and aerobic bacilli, and the MICs for *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* and *S. marcescens* ranged from ≤ 0.2 to $1.56 \mu\text{g/ml}$, except for 4 *P. aeruginosa* which were resistant to $\geq 100 \mu\text{g/ml}$. MICs for strict anaerobes ranged from $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ to $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ with good activity against the gram-positive organisms.

The clinical efficacy of CTRX was evaluated for treatment of otolaryngological infections in 30 patients (10 males, 20 females) that ages ranged from 16 to 74 years. Infectious disorders treated included 15 angina catarrhalis, 6 angina lacunaris, 5 chronic otitis media, 3 sinusitis and 1 peritonsillar abscess.

The overall efficacy of CTRX was good. The clinical efficacy rate was 89.7%.

The inhibitory suppression for the factors of host defense mechanism during treatment of CTRX was not observed. No side effects appeared in this series.