耳鼻咽喉科領域におけるセフトリアムの 使用経験

斎藤 成明・藤井 一省・坂井 真

Clinical Experience with Cefotiam in the Otolaryngological Field

Shigeaki Saito, Kazuyoshi Fujii and Makoto Sakai
(Tokai University)

Cefotiam, a new chephalosporin, was administered to 19 patients with otolaryngeal diseases with daily doses of 1,000 mg for 5 to 12 days. In acute tonsillitis, the efficacy rate was remarkably high, peritonsillar abscess significantly high, chronic otitis media remarkably high, mandibular myelitis significantly high, postoperative infection of otolaryngologic malignant cancer moderate, and postoperative maxillary cyst significantly high. The bacteriological efficacy rate of cefotiam on Gram-positive bacilli was remarkably high, on Gram-negative bacilli moderate, and on anaerobic bacilli remarkably high. No side effect was observed.

緒 言

Cefotiam (以下CTM) は、武田薬品中央研究所で開発された Cephalosporin 系薬剤で、第26回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムで、基礎的ならびに臨床的評価がなされ¹⁾、耳鼻咽喉科領域の感染症に対する効果も報告されている²⁾ 抗生物質である。

耳鼻咽喉科領域では、日常診療上、感染性疾患によく遭遇し、抗生物質の投与の必要を迫られることが多い。しかし、起炎菌を同定できるのは、少なくとも2~3日後であるので、その際には、第一次選択薬剤として広範囲の抗菌スペクトルを有する抗生物質の投与がしばしばおこなわれる。

そこで、今回我々は広い抗菌スペクトルを有し^{1) 2) 3) 4) 5) 6)}、グラム陰性桿菌には、CEZ, CER, CETよりも強い抗菌力を有するとされているCTMを耳鼻咽喉科領域の感染症に投与し、臨床効果ならびに臨床細菌学的効果について検討を加えてみた。

投 与 症 例

昭和55年6月より12月に至る6カ月間に、東海大学病院耳鼻咽喉科で入院加療した急性扁桃炎3例、扁桃周囲膿瘍5例、慢性化膿性中耳炎5例(真珠腫性中耳炎3例を含む)、下顎骨骨

髄炎2例、上顎癌術後感染症1例、中耳悪性腫瘍術後感染症1例、術後性上顎嚢胞化膿症2例、の計19例である。対象症例は全例成人で、男性12名、女性7名であった。

投与方法と投与量

C TM, 1回 500mg, 朝点滴静注, 夕筋注の1日2回計1000mgを原則としたが, 症例によ

ては, 1回 2000mg 又は 3000mg 点滴静注を行なったものもある。

効果判定

臨床効果については, 主治医の判定により著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に分け, 著効例+有効例を症例数で除し有効率を算定した。

臨床細菌学的効果をみるために, 投与前と投与終了後に, 局所より滅菌綿棒を用いて材料を

採取し, 東海大学病院中央細菌検査室に提出して, 細菌の分離同定を行なった。なお下顎骨骨髓炎症例は2例共瘻孔を形成し, 膿汁の排出をみており, この膿汁を検体とした。これらの分離同定した菌について, 菌の消失, 不変, 菌交代に分け, 消失率を算定した。

臨床成績

1. 臨床効果

1) 急性扁桃炎, 扁桃周囲膿瘍

急性扁桃炎3例, 扁桃周囲膿瘍5例の臨床効果を Table 1 に示した。症例2の急性扁桃炎症例では, 局所の発赤腫脹, 咽頭痛が持続し, 10日目に軽快した症例で, 起炎菌と思われる *S. epidermidis* は投与後消失したが, 経過が長いいためやや有効と判定した。他の7例はいずれもすみやかに自覚症状, 他覚症状が共に軽快しており, 著効と判定した。

2) 慢性化膿性中耳炎 (Table 2)

これらの5症例は, 手術を目的に入院した患者で, 手術前にC TMを投与し, その効果をみたものである。症例1は, 鼓膜弛緩部に真珠腫塊を認める症例で, 多量の膿性耳漏が Cefotiam 投与後もつづき, 無効と判定した。起炎菌は, *S. aureus* であった。症例3は *S. epidermidis*, *P. inconstans* A, *P. inconstans* B の混合感染を認めた真珠腫性中耳炎症例で, C TM投与後も検出菌は不変であったが, 耳漏の減少を認めたのでやや有効と判定した。

慢性化膿性中耳炎においては, 著効1例, 有効2例, やや有効1例, 無効1例であった。しかし, 真珠腫性中耳炎に対する薬効判定は, 他の因子が加わるため, 本来なら抗生剤の薬効判定対象とはならないと思われるが, 症例数が少

ないので, 参考までに菌の消退を Table 2 に示した。真珠腫性中耳炎3例を除いた2例の単純性慢性化膿性中耳炎では, 著効1例, 有効1例であった。

3) その他の疾患 (Table 3)

下顎骨骨髓炎2例では, いずれもC TM投与後6~8日で局所の腫脹, 瘻孔からの膿汁の排出, 疼痛等の軽減がみられ, 有効と判定した。

症例3は, 眼摘を含めた上顎癌拡大全摘出術後の症例で, 0.1% ゲンタイマイシン軟膏を塗布したガーゼを創部にあて, 術後感染を予防していたが, 局所からの膿性分泌物の排出が持続したため, C TMを投与した。局所から分離同定した *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* は, 投与後も不変であったが, 膿性分泌物の減少を認めたため有効と判定した。

症例4は, 中耳原発と思われる側頭骨悪性腫瘍で, 側頭骨亜全摘術を行なった症例である。この症例も, 症例3と同じく術後に膿性分泌物の排出が持続したためC TMを投与した。この症例は, *S. epidermidis*, *Peptococcus* を投与前に検出したが, 投与後は *S. epidermidis* は *P.morganii* に菌交代し, *Peptococcus* は不変であった。局所の発赤, 分泌物の排出は全く改善傾向を示さず, 無効と判定した。

これらを各疾患別に臨床効果をまとめたのが

Table 1. Clinical summary of CTM in tonsillitis and peritonsillar abscess

Case No.	Name	Sex Age	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose (g/day) Route	Total dose (g) Duration (days)	Isolated organism		Bacteriological Effects	Overall clinical effects	Side effects
						Before treatment	After treatment			
1	■	M 28	Acute tonsillitis Laryngeal edema	0.5 × 2 i. m & d. i. v	5.0 5	β-Strept. Group C H. parainf.	(-)	Eliminated	Excell.	-
2	■	F 15	Acute tonsillitis	0.5 × 2 i. m & d. i. v	10.0 10	S. epidermidis	(-)	Eliminated	Fair	-
3	■	M 31	Peritonsillar abscess	0.5 × 2 i. m & d. i. v	6.0 6	α-Strept. Peptostrept.	(-)	Eliminated	Excell.	-
4	■	M 41	Peritonsillar abscess	0.5 × 2 i. m & d. i. v	6.0 6	β-Strept. Group A	(-)	Eliminated	Excell.	-
5	■	F 41	Peritonsillar abscess	2.0 × 1 d. i. v	8.0 4	α-Strept.	(-)	Eliminated	Excell.	-
6	■	M 37	Peritonsillar abscess	0.5 × 2 i. m & d. i. v	5.0 5	β-Strept. Group G	(-)	Eliminated	Excell.	-
7	■	F 31	Acute tonsillitis	0.5 × 2 i. m & d. i. v	7.0 7	S. aureus H. parainf.	(-)	Eliminated	Excell.	-
8	■	F 18	Peritonsillar abscess	2.0 × 1 d. i. v	10.0 5	α-Strept.	(-)	Eliminated	Excell.	-

Table 2. Clinical summary of CTM in chronic otitis media

Case No.	Name	Sex Age	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose (g/day) Route	Total dose (g) Duration (days)	Isolated organism		Bacteriological Effects	Overall clinical effects	Side effects
						Before treatment	After treatment			
1	■	M 45	Chronic otitis media cholesteatomatosa	0.5×2 i. m & d. i. v	5.0 5	S. aureus	S. aureus	Unchanged	Poor	—
2	■	F 56	Chronic otitis media cholesteatomatosa	0.5×2 i. m & d. i. v	6.0 6	S. aureus	(—)	Eliminated	Good	—
3	■	M 39	Chronic otitis media cholesteatomatosa	0.5×2 i. m & d. i. v	5.0 5	S. epidermidis P. inconstans A P. inconstans B	S. epidermidis P. inconstans A P. inconstans B	Unchanged	Good	—
4	■	F 48	Chronic otitis media	0.5×2 i. m & d. i. v	5.0 5	P. vulgaris B. fragilis	?	Unknown	Good	—
5	■	F 34	Chronic otitis media	0.5×2 i. m & d. i. v	7.0 7	S. aureus	(—)	Eliminated	Excell.	—

Table 3. Clinical summary of CTM in the other diseases

Case No.	Name	Sex Age	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose (g/day) Route	Total dose (g) Duration (days)	Isolated organism		Bacteriological Effects	Overall clinical effects	Side effects
						Before treatment	After treatment			
1	■	M 52	Mandibular periostitis (Myelitis)	0.5×2 i. m & d. i. v	7.0 7	β-Strept.	(—)	Eliminated	Excell.	—
2	■	M 23	Mandibular periostitis (Myelitis)	0.5×2 i. m & d. i. v	12.0 12	S. mitis Peptostrept.	(—)	Eliminated	Excell.	—
3	■	M 43	Postoperative infection of maxillary cancer	0.5×2 i. m & d. i. v	6.0 6	S. epidermidis P. aeruginosa	S. epidermidis P. aeruginosa	Unchanged	Good	—
4	■	M 72	Postoperative infection of aural cancer	0.5×2 i. m & d. i. v	8.0 8	S. epidermidis Peptococcus	P. morganii Peptococcus	Unchanged	Poor	—
5	■	M 32	Postoperative maxillary cyst.	3.0×1 d. i. v	30.0 10	(—)	?	Unknown	Good	—
6	■	M 37	Postoperative maxillary cyst.	2.0×1 d. i. v	8.0 4	(—)	?	Unknown	Good	—

Table 4 である。疾患別に有効率をみると、急性扁桃炎は66%、扁桃周囲膿瘍は100%、慢性化膿性中耳炎では60%、下顎骨骨髓炎は100%、悪性腫瘍術後感染症は50%、術後性上顎嚢胞では100%であった。全症例における有効率は78.9%であった。

2. 臨床細菌学的効果

これら19例の局所より得られた検出菌の臨床細菌学的効果をみたものが Table 5 である。19例中術後性上顎嚢胞2例は、投与前に細菌の分離同定を行なわなかったため、実際は17例ということになる。また、下顎骨骨髓炎症例は、前述のごとく瘻孔より排出された膿の検出菌である。グラム陽性菌を16株、グラム陰性菌を6株、嫌気性菌を4株の計26株を検出した。

菌群別にみると、グラム陽性菌はC TM投与後16株中12株が消失しており、消失率は75%であった。グラム陰性菌は、投与後の菌の分離同定を行なえなかった1例を除き、5株でみてみ

ると、2株が消失しており、消失率は40%であった。嫌気性菌は、5株中1株の菌の推移が不明であったので、3株で消失率をみると、2株が消失しており、消失率は66.7%であった。

局所より分離同定したすべての細菌の消失率は66.7%であった。

細菌別に細菌学的効果をみると、 α -Streptococcus, β -Streptococcus, *S. aureus* の消失率はそれぞれ、100%、100%、75%であるが、*S. epidermidis* は4株中3株が不変で、消失率は25%であった。

グラム陰性菌では、*H. parainfluenzae* は2株共消失したのが、*P. inconstans* A, *P. inconstans* B, *P. aeruginosa* は菌の消失をみなかった。

嫌気性菌では、*Peptococcus* SP. は菌の存続をみたが、*Peptostreptococcus* SP. は2株共消失した。

副 作 用

19例について副作用および臨床検査値異常を観察したが、本剤によると考えられるものは1

件も認めなかった。

総括および考察

耳鼻咽喉科領域の感染症19例にC TMの投与を試み、臨床効果ならびに臨床細菌学的効果を検討した。

グラム陽性菌、陰性菌別にC TMの効果をもてみると、グラム陽性菌の消失率は75%、グラム陰性菌のそれは40%であった。*S. aureus*, α -Streptococcus, β -Streptococcus にはその効果を発揮したが、一方、*S. epidermidis* では消失したのは4株中1株のみで、他の3株中2株は不変で、1株は菌交代をみた。これらの3株は、真珠腫性中耳炎、悪性腫瘍術後感染症という特殊な感染症で検出された *S. epidermidis* であった。

従来⁷⁾の報告では、従来のセファロスポリン系抗生物質に比してグラム陰性菌への抗菌力

は、C TMの方が高いとされているが、今回の我々の成績は40%という消失率であった。これは、五島⁸⁾、小酒井⁴⁾の報告にもあるように、高度耐性株の少なくないといわれている。*P. inconstans* の検出率が分離同定されたグラム陰性菌の割には高かったためと思われる。

急性扁桃炎3例の検出菌は、 β -Streptococcus group C, *S. aureus*, *S. epidermidis* 各1株、*H. parainfluenzae* 2株であった。扁桃周囲膿瘍5例では、 α -Streptococcus 3株、 β -Streptococcus group A, β -Streptococcus group C, *Peptostreptococcus* を1株づつ検出した。杉田ら⁹⁾は、扁桃周囲膿瘍では、嫌気性菌と好気性菌の検出率は2:1であり、第1に選択されるべき抗生物質は、ペニシリン系又はセファ

Table 4. Clinical effects of CTM by the type of diseases

Infection	Number of cases	Clinical effects				Efficacy (%)	Exc. + Good cases
		Excell.	Good	Fair	Poor		
Tonsillitis	8	7	—	1	—	87.5	(7/8)
Chronic Otitis media	5	1	2	1	1	60	(3/5)
Mandibular Myelitis	2	—	2	—	—	100	(2/2)
Postoperative infection of malignant tumors	2	—	1	—	1	50	(1/2)
Postoperative maxillary cyst.	2	—	2	—	—	100	(2/2)
Total	19	8	7	2	2	78.9	(15/19)

Table 5. Bacteriological effects of CTM by isolated organisms

Isolated organisms	Number of strains	Bacteriological effects				Bacteriological effects (%)	(*1)
		Elimi.	Un-changed	Ex-changed	Un-known		
<i>S. aureus</i> *2	4	3	1	—	—	75	(3/4)
<i>S. epidermidis</i> *3, *4, *5	4	1	3	—	—	25	(1/4)
<i>S. mitis</i> (α -Strept)*6, *7)	4	4	—	—	—	100	(4/4)
β -Streptococcus*8	4	4	—	—	—	100	(4/4)
Aerobic G.-P. B Total	16	12	4	—	—	75	(12/16)
<i>H. parainfluenzae</i> *2, *3	2	2	—	—	—	100	(2/2)
<i>P. vulgaris</i> *9	1	—	—	—	1	—	
<i>P. inconstans</i> A*3	1	—	1	—	—	0	(0/1)
<i>P. inconstans</i> B*3	1	—	1	—	—	0	(0/1)
<i>P. aeruginosa</i> *4	1	—	1	—	—	0	(0/1)
Aerobic G.-N. B Total	6	2	3	—	1	40	(2/5)
<i>Peptococcus</i> sp.*5	1	—	1	—	—	0	(0/1)
<i>Peptostreptococcus</i> sp.*6, *7	2	2	—	—	—	100	(2/2)
<i>B. fragilis</i> *9	1	—	—	—	1	—	
Anaerobic bacteria Total	4	2	1	—	1	66.7	(2/3)
Total	26	16	8	—	2	66.7	(16/24)

*1 : (Elim. + Exchanged/Elim. + Unchanged + Exchanged) $\times$ 100 (%)*2 : Mixed infection-*S. aureus*+*H. parainf.* (1)*3 : // -*S. epi.* + *P. inconstans* A + *P. inconstans* B(1)*4 : // -*S. epi.* + *P. aeruginosa*. (1)*5 : // -*S. epi.* + *Peptococcus*. (1)*6, *7 : // -*S. mitis*+*Peptostrept.* (1)*8 : // - β -Strept. + *H. parainf.* (1)*9 : // -*P. vulgaris*+*B. fragilis*. (1)

ロスポリン系抗生剤であると報告している。我々の症例でも、急性扁桃炎は8例中7例が著効で、扁桃周囲膿瘍5例は全例著効であり、これらの症例に対するCTMの有用性がうかがわれた。

慢性化膿性中耳炎5例の検出菌は、*S. aureus* 3株、*S. epidermidis*, *P. inconstans* A, *P. inconstans* B, *P. vulgaris*, *B. fragilis* 各1株ずつであった。今回は5例のみの検索ではあるが、5例中4例に慢性化膿性中耳炎検出菌の第1位を占めるといわれている¹⁰⁾ *S. aureus* が検出された。近年、慢性化膿性中耳炎検出菌中、*P. inconstans* の検出率が増加しており¹¹⁾、*S. aureus* の検出率よりも高いという報告¹²⁾もある。今回の症例中、*P. inconstans* が検出された症例は、投与後にも菌の存続をみており、臨床効果も無効であった。前述したように、*P. inconstans* が検出される症例へのCTMの投与は一考を要すると思われる。

今回の中耳炎の5症例中3例が真珠腫性中耳炎であったが、症例数が少ないため、慢性化膿性中耳炎として一括して有効率を算定した。これを、真珠腫性中耳炎と単純性慢性化膿性中耳炎に分けてみると、真珠腫性中耳炎3例は、やや有効2例、無効1例で、有効率0%、単純性慢性化膿性中耳炎では、著効1例、有効1例で、有効率100%であった。真珠腫内には、血行が少なく抗生剤の移行が少ないと思われる

ために、有効率は低くなり、単純性慢性化膿性中耳炎症例の方が、有効率が高くなるのではないかという印象をうけた。

下顎骨骨髓炎、悪性腫瘍術後感染症、術後性上顎嚢胞計6例に対しては、側頭骨悪性腫瘍術後感染症を除き、全例臨床効果において有効の評価をえており、これらの疾患に対してもCTMはすぐれた効果を示した。

上顎癌や側頭骨悪性腫瘍術後感染症は、1) 開放創であること、2) 各種制癌治療により、局所の細菌に対する抵抗力が減弱していると思われること²¹⁾などの特殊な因子が入ってくるために、抗生剤の薬効判定からは除外されるべきと思われるが、悪性腫瘍術後感染症として、有効率を算定した。また、真珠腫性中耳炎も、前記のごとき理由で、薬効判定対象にはならないと思われるが、症例数が少ないため慢性化膿性中耳炎として取り扱った。参考までにこれらの症例を除外した14例で有効率を算定してみると、92.8%となる。

副作用に関しては、好酸球増多¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、貧血¹⁶⁾、トランスアミナーゼの一過性の上昇¹⁷⁾¹⁸⁾、発疹等¹⁹⁾²⁰⁾の報告を散見するが、我々の症例では1例も副作用の発現をみなかった。このことは、他のセフトロスポリン系抗生物質と同様に、安全に使用することのできる抗生物質と思われる。

ま と め

1. 耳鼻咽喉科領域感染症19例にCTMの投与を試みたところ、臨床効果においては、著効8例、有効7例、やや有効2例、無効2例(有効率78.9%)であった。
2. 臨床細菌学的効果では、グラム陽性菌の消失率は75%、グラム陰性菌の消失率は40%、嫌気性菌の消失率は66.7%で、全検出菌の消失率は66.7%であった。
3. 副作用は1例も見られなかった。
4. 本剤は、安全に使用できるすぐれた効果をもつ抗生物質と思われた。

参 考 文 献

- 1) 第26回日本化学療法学新薬シンポジウム“SCE-963”. 1978.
- 2) 波多野勇, 他: 耳鼻咽喉科域における Cefotiam (SCE-963) の検討. *Chemotherapy* 27S-3:

- 689~693. 1979.
- 3) 五島瑳智子, 他: 新しい Cephalosporin, Cefotiam (SCE-963) の in vitro, in vivo 抗菌作用と細菌学的評価. Chemotherapy 27S-3: 1~14. 1979.
 - 4) 渡辺邦友, 他: Cefotiam (SCE-963) の嫌気性菌および好気性菌に対する抗菌作用. Chemotherapy 27S-3: 35~44. 1979.
 - 5) 西野武志, 他: 新合成セファロスポリン Cefotiam (SCE-963) に関する細菌学的評価. Chemotherapy 27S-3: 45~66. 1979.
 - 6) 土屋皖司, 他: 新合成 Cephalosporin, Cefotiam (SCE-963) の in vitro および in vivo 抗菌作用について. Chemotherapy 27S-3: 73~93. 1979.
 - 7) Tsuchiya, K et al: SCE-963, A new cephalosporin II. In vitro and in vivo antibacterial activities, 17th, Intersci. Conf. Antimicrob. Agents & Chemoth. Prog. abstr. 45. 1977.
 - 8) 小酒井望, 他: 臨床材料から分離された各種病原細菌に対する Cefotiam (SCE-963) の抗菌力について. Chemotherapy 27: 15~22. 1979.
 - 9) 杉田麟也: 扁桃周囲膿瘍検出菌と薬剤選択. 耳鼻 83: 1036~1041. 1980.
 - 10) 馬場駿吉: 細菌感染症の当科における最近の動向. 耳鼻臨床 71: 505~512. 1978.
 - 11) 杉田麟也: 中耳炎耳漏検出菌とその薬剤感受性の最近の動向. 耳鼻臨床 71: 513~518. 1978.
 - 12) 山崎太郎, 他: 慢性中耳炎の細菌の動向およびその局所療法. 耳鼻臨床 71: 584~606. 1978.
 - 13) 薄田芳丸, 他: Cefotiam (SCE-963) に関する臨床的研究. Chemotherapy 27: 297~303. 1979.
 - 14) 大山馨, 他: Cefotiam (SCE-963) の基礎的, 臨床的研究. Chemotherapy 27S-3: 304~311. 1979.
 - 15) 松本慶蔵, 他: 呼吸器感染症を対象とした Cefotiam (SCE-963) の基礎的, 臨床的研究. Chemotherapy 27S-3: 373~392. 1979.
 - 16) 山本俊幸, 他: Cefotiam (SCE-963) に関する基礎的, 臨床的研究. Chemotherapy 27: S-3 318~320. 1979.
 - 17) 大久保滉, 他: Cefotiam (SCE-963) に関する基礎的, 臨床的研究. Chemotherapy 27S-3: 323~333. 1979.
 - 18) 大越正秋, 他: 泌尿器科領域における Cefotiam (SCE-963) の検討. Chemotherapy 27S-3: 519~523. 1979.
 - 19) 山本泰寛, 他: Cefotiam (SCE-963) の外科領域における基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 27S-3: 467~471, 1979.
 - 20) 相模浩二, 他: 尿路感染症に対する Cefotiam (SCE-963) の使用経験. Chemotherapy 27S-3: 589~597, 1979.
 - 21) 斎藤成明, 他: 上顎癌術後感染症における AM-715 の使用経験. 第10回日本耳鼻咽喉科感染症研究会, 1980, 口頭発表.

原稿到着: 昭和56年9月30日

別刷請求先: 斎藤成明

〒259-11伊勢原市望星台

東海大学医学部耳鼻咽喉科学教室