耳鼻咽喉科領域における Cefotaxime (Cefotax) に関する基礎的ならびに臨床的研究

岩 沢 武 彦

Fundamental and Clinical Studies on Cefotaxime in the Field of Otorhinolaryngology

Takehiko Iwasawa

(Sapporo Teishin Hospital)

Fundamental and clinical investigations with Cefotaxime, a new cephem derivative, were performed with the following results:

- 1) In vitro antibacterial activity: The minimal inhibitory concentration of Cefotaxime was tested by an agar plate dilution method. Cefotaxime shows excellent, broad spectrum antibacterial activity against standard strains of various bacteria, similar to that of other cephem antibiotics. The MIC of *Staphylococcus aureus* causing otorrhea was from 0.39 to 25 $\mu\text{g/ml}$ of Cefotaxime, with a peak at 1.56 $\mu\text{g/ml}$. *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were inhibited by ≤ 0.2 to 1.56 $\mu\text{g/ml}$ of Cefotaxime. Cefotaxime showed MICs of 3.13 to ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ with a peak of 12.5 $\mu\text{g/ml}$ against 60 strains of pathogenic *Pseudomonas aeruginosa*.
- 2) Concentration in serum: The serum level of Cefotaxime in healthy adults given 500 mg reached a maximum of 30.1 $\mu\text{g/ml}$ 15 minutes after intravenous injection. Even 6 hours after intravenous injection, a clinically effective serum Cefotaxime concentration of 0.2 $\mu\text{g/ml}$ was still demonstrable.
- 3) Concentration in tissues: Cefotaxime activity was demonstrated at a concentration of 3.0 $\mu\text{g/g}$ in human palatine tonsils and of 2.9 $\mu\text{g/g}$ in the mucous membrane of the maxillary sinus one hour after intravenous injection, when the serum concentration of Cefotaxime of 6.4–7.1 $\mu\text{g/ml}$.
- 4) Results of clinical treatment: When Cefotaxime was injected intravenously in 30 patients with various in the otorhinolaryngologic infections field, the clinical results were excellent in 25 cases, good in 14 cases and fair in one case. When the excellent and good cases were considered together, a clinical response was obtained in 39 cases, 96.7 per cent.

Side effect: No side effects were noted after intravenous injection of Cefotaxime.

諸 言

耳鼻咽喉科感染症の分離細菌は、化膿性中耳炎の耳漏、副鼻腔炎の膿汁あるいは扁桃炎の膿苔などから *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* などの

グラム陽性球菌や *Proteus* sp, *Klebsiella pneumoniae* および *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性桿菌の検出率は高頻度である。しかし、前記の病原菌以外には、*Haemophilus influenzae*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* および *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* などの嫌気性菌など単独もしくは複数菌感染で見出され、その治療対策が急がれている。

Cefotaxime (CTX) は、ドイツ・ヘキスト社とフランス、ルセル・ユクラフ社で共同開発された cephem 系抗生物質 Cefotaxime sodium の注射用製剤である。すなわち、CTX は従来の CEPs 系抗生物質より抗菌スペクトルを拡大し、抗菌力も増強、しかも β -lactamase に対して安定であり、水解されないなどの特徴を有している。

CTX の物理化学的性状は、その外観が白色または微黄白色の結晶性粉末であり、ほとんど無臭で、水に易溶、メタノールにやや不溶、エタノールに極めて難溶、アセトン、酢酸エチル、エーテル、クロロホルムにほとんど不溶である。CTX の化学構造式は、Fig. 1 に示したとおり、7-ア

Fig. 1 Chemical structure of Cefotaxime

ミノセファロスポラン酸骨格の7位にアミノチアゾリル Syn-メトキシイミノ鎖を導入している。CTX の分子式は、 $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ で表示され、その分子量は477.44と算出されている。CTX の毒性に関しては、動物実験で急性、亜急性および慢性毒性実験で異常所見がなく、また胎仔催奇形作用なども認められないといわれている¹⁾。

著者は、今回、新半合成 CEPs 系抗生物質 CTX について、試験管内抗菌力、血中濃度および臓器組織内濃度測定などの基礎的検討を行なうとともに、本剤を耳鼻咽喉科領域における急性および慢性感染症に臨床応用した結果、良好な治療成績がえられたので、その概要を報告する。

試験管内抗菌力

1) 実験方法

CTX の試験管内抗菌力の測定方法は、日本化学療法学会 MIC 小委員会の指示基準にしたがい寒天平板希釈法で試験菌の最小発育阻止濃度 (Minimal inhibitory concentration: MIC) を測定した。すなわち、抗菌力試験培地は、Heart infusion agar (栄研) を使用し、培地接種菌は Trtpto-soy broth (栄研) で37°C 18時間増菌培養を行なった。接種菌量は、グラム陽性菌、陰性菌とも 10^6 cells/ml を前記の培地に画線塗抹し、37°C 24時間孵卵器内で培養後、培地上的菌集落発生の有無を肉眼的観察により判定し、その接種菌の MIC を測定した。

CTX の抗菌力試験にさいして使用した被検菌株は、各研究機関から分与を受けた標準菌株25株、化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌80株と病巣分離の *Proteus mirabilis* 24株、*Escherichia coli* 25株、*Klebsiella pneumoniae* 20株および *Pseudomonas aeruginosa* 60株を MIC 測定の対象菌株とした。

CTX の抗菌力試験の比較抗生物質は、Cephalthin (CET), Cephaloridine (CER), Cephaloglycin (CEG), Cephalixin (CEX), Cefradine (CED), Cefazolin (CEZ), Ceftezole (CTZ), Cephapirin (CEPR), Ce-

phacetrile (CEC), Cefoperazone (CPZ), Cefsulodin (CFS), Cefotiam (CTM), Cefprozime (CZX), Cefotetan (CTT), Latamoxef (LMOX) および Cefmenoxime (CMX) などの16種類の cephem 系抗生物質と Penicillin (PCG), Ampicillin (ABPC), Sulbenicillin (SBPB), Carbenicillin (CBPC), Ciclacillin (ACPC), Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Aminodeoxykanamycin (AKM), Ribostamycin (RSM), Lividomycin (LVDM), Kasugamycin (KSM), Gentamicin (GM), Erythromycin (EM), Oleandomycin (OL), Leucomycin (LM), Spiramycin (SPM), Josamycin (JM), Lincomycin (LCM), Tetracyclin (TC) Chloramphenicol (CP), Polymyxin B (PLB), Colistin (CL), Tobramycin (TOB), Amikacin (AMK), Dibekacin (DKB) および Sisomicin (SISO) などの26種既知抗生物質について MIC を測定し, CTX と抗菌力の比較検討を行なった.

2) 実験成績

各標準菌株に対する CTX の抗菌力は, Table 1 に示したとおり, グラム陽性球菌の *Staphylococcus aureus* group は 1.56~3.13

μg/ml の MIC を示し, 他の比較 CZX, CTT などとおおむね同等の菌抗力であった. *Streptococcus pyogenes* group は, <0.1 μg/ml と極めて低い MIC であり, *Bacillus subtilis* は 0.2~0.39 μg/ml の MIC を示し, 比較 CZX, CPZ, CEC, CTZ, CTT, CMX などとはほぼ同等の MIC であった. グラム陰性菌は, Table 2 に示したとおり, *Escherichia coli*, *Proteus* sp, *Klebsiella pneumoniae* などは OZX と同様すべて 0.1 μg/ml 以下の極めて低濃度の MIC で菌の発育を阻止しえた. *Pseudomonas aeruginosa* は, 3.13~6.25 μg/ml の MIC であり, CZX, CPZ とほぼ同等の抗菌力を有していた. また, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri* は CMX と同様に 0.1 μg/ml 以下の MIC であった.

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌80株に対する CTX の抗菌力は, Table 3 に示したとおり, 0.39~25 μg/ml の比較的広範囲にわたり MIC が分布しており, とくに 1.56~3.13 μg/ml に MIC の集中化がみられ, その MIC の peak は 1.56 μg/ml に認められた. ブドウ球菌に対する CTX と他 CEPs 系抗生物質との比較では, おおむね CZX, CPZ, CMX などと同程度の抗菌力

Table 1 Comparison of antibacterial spectrum of cephalosporins

A) Gram-positive bacteria (10⁶ cells/ml)

MIC (μg/ml)

Test organisms	CTX	CTT	CZX	CMX	CPZ	CTZ
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P JC-1	1.56	6.25	12.5	0.78	0.78	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	3.13	6.25	3.13	1.56	1.56	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> Neuman	3.13	3.13	3.13	1.56	1.56	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	3.13	3.13	1.56	1.56	1.56	0.2
<i>Streptococcus pyogenes</i> Denken	<0.1	0.78	0.1	0.1	0.1	0.2
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	<0.1	1.56	0.1	0.1	0.2	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> Dick	<0.1	1.56	0.1	0.1	0.1	0.2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type III	<0.1	0.78	0.1	0.1	0.1	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	0.2	0.78	0.39	1.56	0.39	0.1
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.78	0.39	0.78	0.39	0.1
<i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	<0.1	1.56	0.1	0.1	0.39	0.39
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> PW 8	0.78	1.56	1.56	0.37	1.56	0.78

を有し、CTT, LMOX などより数段階程度抗菌力が優っていた。また、CTX と CEPs 系抗生物質以外の他既知抗生物質との比較では、Table 4 に示したとおり、GM を除く他の抗生物質と同等もしくは抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *Proteus mirabilis* 24株に対する CTX の抗菌力は、Table 5 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に MIC の分布がみられ、とくに $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められ、比較の CZX, CTT, LMOX, CMX など

Table 2 Comparison of antibacterial spectrum of cephalospolins

B) Gram-negative bacteria (10^6 cells/ml)						MIC ($\mu\text{g/ml}$)
Test organisms	CTX	CTT	CZX	CMX	CPZ	CTZ
<i>Escherichia coli</i> NIH, JC-2	0.1	0.39	0.1	0.2	0.39	6.25
<i>Escherichia coli</i> NIH, IAH, 1253	<0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	3.13
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19		0.2	0.1	0.1	0.2	100
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100	<0.1	0.39	0.1	0.1	0.2	100
<i>Proteus mirabilis</i> PR-4	<0.1	0.39	0.1	0.1	0.2	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Type 22	<0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Type 602	<0.1	0.78	0.1	0.1	0.1	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> X-39	3.13	>100		25	3.13	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Denken	3.13	>100	3.13	12.5	3.13	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	3.13	>100	3.13	12.5	3.13	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM 11027	6.25	>100	3.13	25	3.13	>100
<i>Salmonella typhi</i> T-287	<0.1	0.1	0.1	<0.1	0.2	50
<i>Shigella flexneri</i> 2a	<0.1	0.39	0.1	<0.1	0.1	1.56

Table 3 Comparison of antibacterial activity of Cefotaxime with that of other cephalosporins against 80 coagulase positive staphylococcal strains

Drugs	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CTX		1	8	34	25	6	4	2		
CEZ	4	17	15	14	11	12		5	2	
CEG	1	4	2	5	19	31	12	4		2
CED	3	9	5	2	7	22	17	7	4	4
CEX	3	3	4	12	17	25	11			5
CEPR	51	11	11	3		1	1			2
CET	44	18	10	1	1	3				3
CER	40	8	9	5	2	8	1	2	1	4
CTZ	19	23	16	9	5	3	2	1	2	
CEC		9	34	22	10	3	2			
CTM	4	31	22	13	8	2				
CPZ	2	1	10	29	23	8	4	2	1	
CZX		2	6	12	27	18	9	4	2	
CTT				1	4	28	25	12	3	7
LMOX					2	34	29	8	4	3
CMX		13	18	38	9	2				

Table 4 Comparison of antibacterial activity of Cefotaxime with that of other antibiotics against 80 positive staphylococcal strains

Drugs	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CTX		1	8	34	25	6	4	2		
PCG	11	6	5	5	8	10	2	9	10	14
ABPC	7	5	8	9	12	8	7	12	7	5
SM	3	1	5	7	17	3	1	2		41
KM	3	2	4	20	13	11	1	2		24
AKM	9	7	8	21	17	1	1	1	1	14
GM	38	11	17	2	5	2	3	1		1
EM	21	3	6	1	1		1		2	45
OL	5	4	13	8	4	2	2	8	5	29
LM	1		4	29	13	1			1	31
SPM					9	22	8	3	2	36
JM	5	2	8	19	17		2	8	6	13
LCM	4	3	15	17	3	4	2	1	1	30
TC	3	9	4	6	3	3	5	1		46
CP					3	8	27	8	9	25

Table 5 Comparison of antibacterial activity of Cefotaxime with that of other antibiotics against *Proteus mriabilis*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CTX	24	16	4	2	2						
ABPC	18				1	2	9	2	1		3
ACPC	14									4	10
CBPC	27				12	8	3		4		
SBPC	26				3	7	12		4		
AKM	10										10
RSM	20					4	5	3	5	3	
GM	22			7	7	4	2		1		1
LVDM	20						1	7	4		8
SISO	22			2	3	6	10	1			
CEX	18						2	3	6	2	5
CED	23						2	12	6	3	
CEZ	27					8	15	3		1	
CEPR	24					2	4	7	9	2	
CTZ	23				1	12	6	2	1	1	
CEC	24					2	4	11	6	1	
CTM	24		1	14	7	2					
CPZ	24		2	6	10	3	2	1			
CZX	24	14	8	2							
CTT	24	20	4								
LMOX	24	11	6	1		4	2				
CMX	24	22	2								

と同程度の感受性パターンを示した。

病巣分離の *Escherichia coli* 25株に対する CTX の抗菌力は、Table 6 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に MIC が分布し、とくに $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められ、他の比較の CZX, CTM, CPZ, CTT, LMOX, CMX などとはほとんど同様な感受性パターンであった。

病巣分離の *Klebsiella pneumoniae* 20株に対する CTX の抗菌力は、Table 7 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に MIC の分布がみられ、とくに $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak

が認められ、他比較の CZX, CTM, CPZ, CTT, LMOX, CMX などと同程度の抗菌力を有していた。

病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* 60株に対する CTX の抗菌力は、Table 8 に示したとおり、 $3.13 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ にわたり感受性パターンを示し、とくに $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に MIC が集中しており、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。*Pseudomonas aeruginosa* に対して CTX は、AGs 系抗生物質と CF S, CPZ より数段階劣るが CZX, LMOX, CMX などとおおむね同等の抗菌力を示した。

血 中 濃 度

1) 実験方法

CTX の血中濃度の測定方法は、肝、腎機能

正常の Volunteer の健康成人 3 例について、CTX 500mg (5% グルコース 20ml 溶解) を 2

Table 6 Comparison of antibacterial activity of Cefotaxime with that of other antibiotics against *Escherichia coli*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CTX	25	14	6	3	2						
ABPC	46				8	2	8	9	5		14
CBPC	46			2		2	6	9	4	14	9
ACPC	14									2	12
SBPC	26					3	5	5	6	4	3
AKM	7			1	4		1				1
RSM	36						11	13	8		4
GM	43		9	15	14	5					
LVDM	47				4	7	20	7	7		2
SISO	27		1	8	14	2	1	1			
CEX	14				1			6	6	1	
CED	25					3	1	2	13	3	3
CEZ	46				9	16	7	6	5	1	2
CTZ	25					16	7	2			
CEC	25					9	12	3	1		
CTM	25	18	4	2	1						
CPZ	25	4	10	5	2	2	1	1			
CZX	25	8	4	10	2	1					
CTT	25	21	3	1							
LMOX	25	12	7	3	1	2					
CMX	25	21	3	1							

分間を要して one shot 静注後、15分、30分、1時間、2時間、4時間および6時間まで経時的に肘静脈から採血を行ない、その分離血清について *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を標準菌とした薄層カップ法で CTX の血中活性値を測定した。CTX の標準液は、CTX の標準品を Monitol 1 で希釈して作製した。

2) 実験成績

CTX 500mg 静注後の血中濃度は、前記の実験方法にしたがい測定した結果 Table 9, Fig.

2 に示したとおり、3例平均値が静注15分後に 30.1 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度は急上昇して peak となった。しかし、静注30分後の血中濃度は 14.0 $\mu\text{g/ml}$ と急激に減少傾向がみられ始め、さらに1時間後 6.4 $\mu\text{g/ml}$ 、静注2時間後には 2.5 $\mu\text{g/ml}$ と血中活性値は低くなり、4時間後には 0.8 $\mu\text{g/ml}$ と著しく血中より消失し、CTX 静注6時間後の血中活性値は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ となった。

臓器組織内濃度

1) 実験方法

CTX の臓器組織内濃度の測定方法は、CTX 500mg 静注1時間後に手術時に摘出したヒト口

蓋扁桃4例と上顎洞粘膜4例の切除組織片の各1gを破碎乳化し、この組織乳化液を phosphate buffer (pH 7.2) で5倍希釈後24時間浸

Table 7 Comparison of antibacterial activity of Cefotaxime with that of other antibiotics against *Klebsiella pneumoniae*

Drugr	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CTX	20	16	2	2							
ABPC	7					1			1		5
ACPC	7										7
CBPC	15						1	1			13
SBPC	16						2				14
AKM	2						2				
RSM	16				1	8	3	2	1		1
GM	17	6		7	4						
LVDM	29				2	2	15	6			4
SISO	24			9	7	4	3	1			
CEX	8			1		2	1	4			
CED	20						2	9	6	3	
CEZ	18				8	7	1	1	1		
CEPR	15					4	8			1	2
CTZ	20				10	7	2	1			
CEC	20				1	2	9	6	2		
CTM	20	11	5	3	1						
CPZ	20	3	7	5	2	1	1	1			
CZX	20	18	2								
CTT	20	12	4	3	1						
IMOX	20	9	6	3	2						
CMX	20	15	3	2							

漬し、その遠沈上清液を前記の血中濃度測定の場合に準じ、薄層カップ法により測定した。

2) 実験成績

CTX 500 mg 静注後の臓器組織内濃度は、前記の実験方法にしたがい測定した結果、Table 10 に示したとおり、手術時に摘出したとおり、

手術時に摘出したヒト口蓋扁桃 4 例の組織内活性値の平均が $3.0\mu\text{g/g}$ であり、その時点における血中濃度は $7.1\mu\text{g/ml}$ であった。また、上顎洞粘膜 4 例の平均は、 $2.9\mu\text{g/g}$ の組織内活性値がえられ、そのさいの血中濃度は $6.4\mu\text{g/ml}$ を測定した。

臨床使用成績

1) 使用対象

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性および慢性感染症、すなわち、Table 11 に示したと

おり、急性化膿性中耳炎 4 例、慢性化膿性中耳炎 3 例、急性滲漫性外耳炎 5 例、耳・鼻瘻 3 例、急性副鼻腔炎 2 例、急性咽喉頭炎 11 例およ

Table 8 Comparison of antibacterial activity of Cefotaxime with that of other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*

Drug	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CTX	60					1	6	20	14	11	8
CPZ	60			2	5	16	22	8	4	1	2
CFS	60				6	23	19	7	2	3	
LMOX	60					2	7	24	16	8	3
CMY	60						12	26	18	4	
CZX	60					2	4	8	18	10	18
CBPC	60						2		3	21	34
SBPC	37						1	2	12	15	7
KSM	60							1	1	2	56
GM	60	2	5	2	14	17	6	6	6	1	1
SISO	60		3	21	18	12	4	2			
PLB	60			2	9	23	14	2		3	7
CL	60						5	17	18	7	13
LVDM	60						2	1	8	17	32
DKB	60		8	12	22	8	10				
TOB	60		4	19	16	12	6	2	1		
AMK	33			3	5	14	7	2	2		

Table 9 Serum concentration of Cefotaxime in normal adults (500mg, i.v.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
					1/4 hr.	1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1		38	F.	56	30.4	14.2	6.4	2.6	0.8	0.2
2		24	F.	48	28.8	12.8	5.6	2.2	0.6	0.1
3		32	F.	54	31.2	15.0	7.2	2.8	1.0	0.4
Average					30.1	14.0	6.4	2.5	0.8	0.2

Table 11 Diseases treated with Cefotaxime

Diagnosis	Sex	Male	Female	Total
Acute purulent otitis media		3	1	4
Chronic purulent otitis media		3		3
Acute diffuse otitis externa		5		5
Furuncle of the ear or nose		3		3
Acute paranasal sinusitis		2		2
Acute pharyngolaryngitis		11		11
Acute lacunar tonsillitis		2		2
Total		29	1	30 cases

4) 臨床使用成績

耳鼻咽喉科領域の急注および慢性感染症30例に対して CTX の静注療法を前記の条件にしたがい行なった結果, Table 12, 13 に示したとおりとなったが, 以下各疾患別に CTX 静注療法の治療成績を詳述する.

i) 急性化膿性中耳炎: 本疾患 4 例に対して CTX を 1 日 1~2 g を 1~2 回 one shot 静注療法を行なった結果, Table 12 に示したとおり, 静注平均 2 日で耳漏, 耳閉塞感は軽快し, 耳漏停止, 鼓膜の膨隆が消失, 菌培養は陰性化した. 外耳道は, CTX 治療平均 4 日で乾燥し, 難聴, 鼓膜の発赤, 穿孔が消退し治癒した. 本症例の耳漏中から *Staphylococcus aureus* (MIC: 1.56 $\mu\text{g/ml}$) 2 株を分離同定し, 菌培養のしえなかったものは 2 例であった.

本症に対する CTX の治療効果は, 臨床的に 4 例ともすべて著効となった.

ii) 慢性化膿性中耳炎: 本疾患 3 例に対して CTX を 1 日 1 g を 1 回 one shot 静注療法を行なった結果, Table 12 に示したとおり, 静注平均 3 日で耳漏は停止し, 耳閉塞感は軽快した. 外耳道および鼓室内は, CTX 治療平均 6 日で乾燥し, 菌培養が陰性化, 難聴, 鼓膜穿孔, 鼓室粘膜炎肥厚などは消退して耳内所見は改善した. 本症の耳漏中から *Acinetobacter* (MIC: 25 $\mu\text{g/ml}$) 1 株, *Staphylococcus epider-*

midis (MIC: 3.13 $\mu\text{g/ml}$) 1 株を分離同定し, 菌培養で発育しなかったものが 1 例あった.

本症 3 例に対する CTX の治療効果は, 著効 1 例, 有効 1 例およびやや有効 1 例であった.

iii) 急性・慢性外耳道炎: 本疾患 5 例に対して CTX を 1 日 1~2 g を 1~2 回 one shot 静注療法を行なった結果, Table 12 に示したとおり, 静注平均 2 日で耳痛, 耳内搔痒感, 耳漏などは軽快消失した. 外耳道内は, CTX 治療平均 4 日で乾燥し, 菌培養は陰性化し, 深部外耳道の慢性の発赤は消退し治癒した. 本症の耳漏中から *Staphylococcus aureus* (MIC: 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$) 3 株, *Staphylococcus epidermidis* (MIC: 1.56 $\mu\text{g/ml}$) 1 株を分離同定し, 菌培養しえなかったものが 1 例あった.

本症 5 例に対する CTX の治療効果は, 著効 4 例および有効 1 例であった.

iv) 耳・鼻瘻: 本疾患 3 例に対して CTX を 1 日 1~2 g を 1~2 回 one shot 静注療法を行なった結果, Table 12 に示したとおり, 静注平均 3 日で疼痛軽快, 排膿などは停止, 菌培養は陰性化した, 局所の発赤, 腫脹は, CTX 静注平均 4 日で消退治癒した. 本症の膿汁中から *Staphylococcus aureus* (MIC: 0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$) 2 株を分離同定し, 菌培養しえなかったものが 1 例あった. 本症 3 例に対する CTX の治療効果は, 著効 2 例および有効 1 例であっ

Table 12 Therapeutic results of Cefotaxime (No.1)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC (μ g/ml)	Administration method			Disappearance of main symp- toms	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)				
1	[REDACTED]	31	F.	Acute purulent otitis media	S. aureus	1.56	1	4	4	2	4	-	⧻
2		79	M.	Acute purulent otitis media	S. aureus	1.56	1	4	4	2	4	-	⧻
3		23	M.	Acute purulent otitis media	No culture		2	4	8	2	4	-	⧻
4		34	M.	Acute purulent otitis media	No culture		1	4	4	2	4	-	⧻
5		37	M.	Chronic purulent otitis media	Acinetobacter	25	1	8	8	3	8	-	+
6		35	M.	Chronic purulent otitis media	S. epidermidis	3.13	1	6	6	3	6	-	+
7		32	M.	Chronic purulent otitis media	No growth		1	5	5	3	5	-	⧻
8		42	M.	Acute diffuse otitis media	S. aureus	3.13	2	3	6	2	3	-	⧻
9		23	M.	Acute diffuse otitis media	S. aureus		1	4	4	2	4	-	⧻
10		33	M.	Acute diffuse otitis media	S. aureus	6.25	1	6	6	4	6	-	+
11		51	M.	Acute diffuse otitis media	S. epidermidis	1.56	1	3	3	2	3	-	⧻
12		45	M.	Acute diffuse otitis media	No culture	3.13	1	3	3	2	3	-	⧻
13		54	M.	Furuncle of ear	S. aureus	12.5	1	7	7	4	7	-	+
14		18	M.	Furuncle of ear	No culture		1	3	3	2	3	-	⧻
15		74	M.	Furuncle of nose	S. aureus	0.78	2	3	6	2	3	-	⧻

Table 13 Therapeutic results of Cefotaxime (No. 2)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC (μ g/ml)	Administration method			Disappearance of main symp- toms	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)				
16	[REDACTED]	29	M.	Acute paranasal sinusitis	S. aureus	6.25	1	7	7	4	7	—	+
17		49	M.	Acute paranasal sinusitis	No culture		2	5	10	3	5	—	+
18		33	M.	Acute pharyngo-laryngitis	S. pyogenes	<0.2	1	3	3	2	3	—	+
19		29	M.	Acute pharyngo-laryngitis	S. pyogenes	<0.2	1	3	3	2	3	—	+
20		55	M.	Acute pharyngo-laryngitis	S. aureus S. pyogenes	0.78 <0.2	1	3	3	2	3	—	+
21		47	M.	Acute pharyngo-laryngitis	S. aureus S. pyogenes		1	4	4	2	4	—	+
22		51	M.	Acute pharyngo-laryngitis	S. pyogenes H. influenzae		2	4	8	2	4	—	+
23		28	M.	Acute pharyngo-laryngitis	S. pyogenes H. influenzae	<0.2 <0.2	1	3	3	2	3	—	+
24		44	M.	Acute pharyngo-laryngitis	S. pyogenes H. influenzae		1	3	3	2	3	—	+
25		25	M.	Acute pharyngo-laryngitis	S. pyogenes H. influenzae	<0.2 <0.2	1	4	4	2	4	—	+
26		27	M.	Acute pharyngo-laryngitis	S. pyogenes H. influenzae	<0.2 <0.2	1	5	5	3	5	—	+
27		50	M.	Acute pharyngo-laryngitis	No culture		1	3	3	2	3	—	+
28		42	M.	Acute pharyngo-laryngitis	No culture		1	3	3	2	3	—	+
29		47	M.	Acute lacunar tonsillitis	S. aureus S. pyogenes	1.56 <0.2	1	4	4	2	4	—	+
30		27	M.	Acute lacunar tonsillitis	S. pyogenes H. influenzae	<0.2 <0.2	1	5	5	3	5	—	+

た。

v) 急性副鼻腔炎: 本疾患 2 例に対して CTX を 1 日 1 ~ 2 g を 1 ~ 2 回 one shot 静注療法を行なった結果, Table 13 に示したとおり, CTX 静注平均 4 日で頭痛, 膿性鼻漏過多, 鼻閉塞感などは軽快した。固有鼻腔は, CTX 治療平均 6 日で, 清浄となり, 菌培養が陰性化, 鼻粘膜の発赤, 浮腫は消退し, X 線所見で副鼻腔の陰影も消退し治癒した。本症の膿汁中から *Staphylococcus aureus* (MIC: 6.26 μ g/ml) 1 株を分離同定し, 他の 1 例は菌培養しえなかった。

本症例 2 例に対する CTX の治療効果は, 著効 1 例および有効 1 例となった。

vi) 急性咽喉頭炎: 本疾患 11 例に対して CTX を 1 日 1 ~ 2 g を 1 ~ 2 回 one shot 静注療法を行なった結果, Table 13 に示したとおり, CTX 静注平均 2 日で解熱, 咽頭痛, 嚥下痛, 咳嗽, 嗄声などは軽快した。自覚症状は, CTX 治療 3 日で軽快し, 咽喉頭粘膜の発赤, 浮腫, 腫脹などが消退し治癒した。本症の発赤, 腫脹の著明な部位から擦過した咽頭粘液中から *Streptococcus pyogenes* (MIC: <0.2 μ g/ml) 1 株, *Streptococcus pyogenes* (MIC: <0.2 μ g/ml) と *Staphylococcus aureus* (MIC: 0.8 μ g/ml) との複数菌感染 2 例, *Streptococcus pyogenes* (MIC: <0.2 μ g/ml) と *Haemophilus influenzae* (MIC: <0.2 μ g/ml) との複数菌感染 5 例がみられ, 菌培養しえなかったものが 2 例であった。

本症例 11 例に対する CTX の治療効果は, 臨床的に 11 例すべて著効となった。

vii) 急性陰窩性扁桃炎: 本疾患 2 例に対して CTX を 1 日 1 g 1 回 one shot 静注療法を行なった結果, Table 13 に示したとおり, CTX 静注平均 3 日で解熱, 全身状態は回復し, 咽頭

痛, 嚥下痛, 咳嗽, 喀痰などは軽快し, 扁桃の膿栓子が消失した。自覚症状は, CTX 治療平均 5 日で軽快し, 扁桃の発赤, 浮腫・腫脹などは消退し治癒した。扁桃の膿栓子から *Staphylococcus aureus* (MIC: 1.56 μ g/ml) と *Streptococcus pyogenes* (MIC: <0.2 μ g/ml), *Streptococcus pyogenes* (MIC: <0.2 μ g/ml) と *Haemophilus influenzae* (MIC: <0.2 μ g/ml) との各 1 例の複数菌感染がみられた。

本症 2 例に対する CTX の治療効果は, 臨床的に 2 例とも著効となった。

viii) 副作用: 耳鼻咽喉科領域における急性および慢性感染症 30 例に対して CTX を 1 日 1 ~ 2 g を 1 ~ 2 回, 3 ~ 8 日間にわたり, one shot 静注療法を行なったが, とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められなかった。

以上, 新半合成 CEPs 系抗生物質 CTX を耳鼻咽喉科領域の代表的な急性および慢性感染症 30 例に対して静注療法を行ない臨床治療効果を検討した結果, その疾患別治療効果は, Table 14 に示したとおり, 著効 25 例, 有効 4 例およびやや有効 1 例となった。また, CTX の有効率は, 著効, 有効例を合算すると 29 例 96.7% の成績がえられた。

CTX 静注療法の分離菌別治療効果は, Table 15 に示したとおり, 主として *Staphylococcus aureus* および *Streptococcus pyogenes* などのグラム陽性球菌や *Haemophilus influenzae* などの単独もしくは複数菌感染例に有効例が認められた。

なお, CTX 静注療法の臨床治療効果と病巣分離菌の MIC 値とは, Table 16 に示したとおり, 両者間におおむね相関関係がみられ合致していた。

Table 14 Efficacy of Cefotaxime by species classified by disease

Diagnosis \ Efficacy	Excellent ($\equiv$)	Good ($\equiv$)	Fair ($\equiv$)	Poor ($\equiv$)	Total
Acute purulent otitis media	4				4
Chronic purulent otitis media	1	1	1		3
Acute diffuse otitis externa	4	1			5
Furuncle of the ear or nore	2	1			3
Acute paranasal sinusitis	1	1			2
Acute pharyngolaryngitis	11				11
Acute lacunar tonsillitis	2				2
Total	25	4	1		30 cases
	29 cases 96.7%				

Table 15 Efficacy of Cefotaxime by species bacterial isolates

Bacterial isolates \ Efficacy	Excellent ($\equiv$)	Good ($\equiv$)	Fair ($\equiv$)	Poor ($\equiv$)	Total
Staphylococcus aureus	5	3			8
Staphylococcus aureus	3				3
Streptococcus pyogenes					
Staphylococcus epidermidis	1	1			2
Streptococcus pyogenes	2				2
Streptococcus pyogenes	6				6
Haemophilus influenzae					
Acinetobacter			1		1
No growth or culture	8				8
Total	25	4	1		30 cases

Table 16 Interrelation between MIC and clinical response of Cefotaxime

MIC \ Efficacy		Minimum inhibitory concentration (μ g/ml)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Clinical response	Excellent ($\equiv$)	$\times \times \triangle$ $\times \times \triangle$ $\times \times \triangle$ $\times \times \triangle$		$\circ$ $\circ$	$\circ \bullet$ $\circ$ $\circ$	$\circ \bullet$					
	Good ($\equiv$)						$\circ$ $\circ$	$\circ$			
	Fair ($\equiv$)								$\blacktriangle$		
	Poor ($\equiv$)										

* $\circ$: Staphylococcus aureus 9 strains
 $\bullet$: Staphylococcus epidermidis 2 strains
 $\times$: Streptococcus pyogenes 8 strains
 $\triangle$: Haemophilus influenzae 4 strains
 $\blacktriangle$: Acinetobacter 1 strain

総括ならびに考按

Cephalosporin 系や cephamycin 系などの cephem 系抗生物質の開発は、近年、その進歩発展はまことに著しいものがあり、とくに Penicillinase, Cephalosporinase などの β -lactamase 産生菌に対しても抗菌力を発揮し、さらに抗菌スペクトルの拡大や抗菌力の増強などを特徴とする抗生物質が相ついで登場して、化学療法上、有力な治療武器となってきた。

CTX の抗菌力は、グラム陽性、陰性菌に対して強力な抗菌活性を有し、 β -lactamase に対して極めて安定でありその抗菌作用は殺菌的である。すなわち、CTX は、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* あるいは *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性球菌に対して抗菌力を有している。また、従来の CEPs 系抗生物質の抗菌スペクトルに加えて、*Haemophilus influenzae*, *Serratia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, Indol 陽性 *Proteus* や *Citrobacter* などのグラム陰性菌に対しても抗菌スペクトルが拡大されているのが特異的といえる。自験例で、化膿性中耳炎の耳漏から分離した coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対する CTX の抗菌力は、 $1.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ にわたり感受性分布がみられたが、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められ、同系の CZX, CMX などとほとんど同程度の抗菌力を有しており、とくに CTX がブドウ球菌に対して感受性がすぐれているとはいえないようである。

病巣分離の *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* などに対する CTX の抗菌力は、 $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 以内に感受性が分布し、3 菌種とも $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められ、CTX は該当菌らに極めて強い抗菌力を発揮しているのが注目される。

また、病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* 60 株に対する CTX の抗菌力は、 $3.13 \sim \geq 100$

$\mu\text{g/ml}$ の範囲内に感受性が分布し、とくに $12.5 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak がみられ、同系の CF S, CPZ より数段階抗菌力が劣るが、CZX, LMOX, CMX などとほとんど同等の抗緑膿菌作用を有しているのも特徴の一つとしてあげられる。

CTX の血中濃度に関しては、自験例で 500 mg one shot 静注 15 分後に $30.1 \mu\text{g/ml}$ と早期に高い血中濃度がみられたが、静注 4 時間以降では血中から有効濃度は消失し、CMX, CZX などとおおむね同様な時間的消長の傾向が認められるようであった²⁾³⁾。また、CTX 静注 8 時間までに約 70% が尿中に排泄されるという¹⁾。

CTX の臓器組織内移行は、動物実験で腎が最も高く、ついで肺、肝、心、脾などの順で移行するといわれ¹⁾、自験例で CTX 500mg 静注 1 時間後に摘出したヒト口蓋扁桃に $3.0 \mu\text{g/g}$ (血中濃度 $7.1 \mu\text{g/ml}$) および上顎洞粘膜に $2.9 \mu\text{g/g}$ (血中濃度 $6.4 \mu\text{g/ml}$) の良好な組織内移行がえられ、同量投与の CMX, CZX などと較べ同等もしくはよりすぐれた組織内移行が認められたことも注目に値する²⁾³⁾。

耳鼻咽喉科領域の代表的な急性および慢性感染症 30 例に対する CTX の臨床治療成績は、CTX 1 日 $1 \sim 2 \text{ g}$ を $1 \sim 2$ 回 one shot 静注を $3 \sim 8$ 日間にわたり静注療法を行ない臨床治療効果を検討した。その結果、ほとんどの症例の主要症状は、CTX 静注療法開始 $2 \sim 3$ 日で軽快、感染病巣の菌培養の陰性化がみられ、静注 $3 \sim 7$ 日間で自覚的所見は消退し治癒する場合が多かった。

CTX の臨床治療効果は、著効 25 例、有効 4 例およびやや有効 1 例となり、その有効率は著効、有効例を加算すると 29 例 96.7% の極めて良好な治療成績がえられた。CTX 静注は、耳鼻咽喉科領域の急性および慢性感染症に対して極めて有用性および安全性の高い抗菌治療薬であることが、今回の臨床的検討成績から証左され

たといえよう、

CTX の細菌学的治療効果は、感染病巣の分離菌の大部分が *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* および *Streptococcus pyogenes* などと *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter* が単独もしくは複数菌感染で見出されており、*Acinetobacter* の分離症例を除き、CTX はいずれも良好な抗菌効果を示したようである。

なお、CTX の臨床治療効果と感染病巣の分離菌の MIC 値とは、両者おおむね相関関係がみられ合致しおおり、本剤の臨床効果を十分裏

付けしえた。

CTX の副作用に関しては、とくに今回の治療実施中に副作用と考えられる症状の発現は認められなかったが、第27回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムで CTX の副作用の発現頻度は1,216例のうち30例2.5%の低率であると報告されている。副作用の内訳は、発疹が最も多く(1%)、他は発熱、悪寒などであり、本剤が β -lactam 系薬剤であるために過敏症状などの発生には十分注意して使用することがのぞましい。

結 論

新半合成 CEPs 系抗生物質 CTX を耳鼻咽喉科領域において基礎的ならびに臨床的検討を行なった結果、つぎのとおり結論がえられた。

1) 試験管内抗菌力: CTX の抗菌力は、寒天平板希釈法で標準菌株のグラム陽性、陰性菌に対して抗菌力を示し broad spectrum であった。耳漏分離の coagulase 陽性ブドウ球菌80株には $0.39 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布がみられ、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。病巣分離の *proteus mirabilis* 24株、*Escherichia coli* 25株、*Klebsiella pneumoniae* 20株は、 $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の範囲内で、 $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に peak が認められた。*Pseudomonas aeruginosa* 60株は、 $3.13 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に MIC が分布し、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。

2) 血中濃度: CTX 500mg 静注後の血中濃度は、薄層カップ法で静注15分後に $30.1 \mu\text{g/ml}$ と急上昇がみられ、静注30分後に $14 \mu\text{g/ml}$ と減少し始め、静注6時間後には $0.2 \mu\text{g/ml}$ と著しく血中活性値は消失した。

3) 臓器組織内濃度: CTX 500mg 静注1時間後の臓器組織内濃度は、手術時に摘出したヒト口蓋扁桃4例に $3.0 \mu\text{g/g}$ (血中濃度 $7.1 \mu\text{g/ml}$) および上顎洞粘膜4例に $2.9 \mu\text{g/g}$ (血中濃度 $6.4 \mu\text{g/ml}$) の組織活性値を測定した。

4) 臨床治療成績: 耳鼻咽喉科領域における代表的な急性および慢性感染症30例に対して CTX 静注療法を行なった結果、著効25例、有効4例およびやや有効1例となり、その有効率は著効、有効例を加算すると29例 96.7%の好成績がえられた。とくに本剤静注中に臨床的に副作用の発現は認められなかった。

参 考 文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会新薬シンポジウムⅢ, Cefotaxime (HR 756) 1979.
- 2) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Cefmenoxime (SCE-1365) に関する基礎的、臨床的研究. 日本化学療法学会雑誌 28: 971~984, 1981.
- 3) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Ceftizoxime

に関する基礎的ならびに基礎的ならびに臨床的研究. 耳鼻咽喉科臨床 74: 1621~1637, 1981.

原稿到着: 昭和58年3月17日 急載
別刷請求先: 岩沢武彦
〒064 札幌市中央区南1条西15丁目
札幌逓信病院耳鼻咽喉科