耳鼻咽喉科領域における Cefuroxime 有用性の基礎的, 臨床的検討

杉田 麟也・河村 正三・藤巻 豊

Basic and Clinical Evaluation of Cefuroxime (CXM) for Otorhinolaryngological Infections

Rinya Sugita, Shozo Kawamura, Yutaka Fujimaki
(Juntendo University)

1. The sensitivity to CXM of bacteria cultured from otorhinolaryngological infections was examined. The MICs of CXM were $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ for (*S. pneumoniae* and *S. pyogenes*, and $0.39\sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ for) *H. influenzae*.
2. Tissue concentrations of CXM were also examined. In the palatine tonsils the concentration of CXM after iv doses of 750 mg and 1.5 g were $12.52\sim 46.88 \mu\text{g/g}$ at 15 minutes, $17.2 \mu\text{g/g}$ at 60 minutes and $17.98 \mu\text{g/g}$ at 120 minutes. In the maxillary sinus mucosa the concentration of CXM after an iv dose of 1.5 g was $22.74 \mu\text{g/g}$ at 60 minutes and $14.08 \mu\text{g/g}$ at 180 minutes.
3. Fifty-one patients with otorhinolaryngological infections were treated with CXM, 1.5 g $\sim$ 3.0 g daily by bolus iv injection or iv drip infusion in two divided doses. Clinical improvement was noted in 90%(23/24) in tonsillitis, 100%(6/6) in peritonsillar abscess, and 100%(9/9) in pharyngitis. The overall efficacy was 94%(48/51).
4. Bacteriological eradication was noted in 90%(18/20) for *S. pyogenes*, 100%(5/5) for *S. pneumoniae* and 100%(5/5) for *H. influenzae*.
5. No side effects or abnormal laboratory findings were found with the administration of CXM.

はじめに

Cefuroxime (CXM) は英国の Glaxo 社で開発された注射用セファロスポリン C 系の抗生物質である。CXM は β -lactamase 産生菌に対しても抗菌力を示し, *Haemophilus influenzae* や *Neisseria gonorrhoeae* に対しては従来のセファロスポリン剤に比して特に強い抗菌力を有する。また, 静注により比較的高い血中濃度が得られ血中半減期も 1 $\sim$ 1.5 時間と比較的に長いという特徴がある。

このたび CXM の耳鼻咽喉科領域での有用性を順天堂大学医学部耳鼻咽喉科 堀川治久, 武谷病院耳鼻咽喉科 渡辺洋, 江東病院耳鼻咽喉科 板橋隆嗣, 聖母病院耳鼻咽喉科 田中幹夫, 東京労災病院 和田昌士, 松戸市立病院 内田利男, 東京総合臨床検査センター研究部 出口浩一, らの

協力により検討する機会があったので報告する。

試験管内抗菌力

1) 測定方法

臨床分離株に対する CXM, cefotiam (CTM), cefmetazole (CMZ) および cefazolin (CEZ) の 4 種類の抗生物質の最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) を測定した。

MIC の測定は日本化学療法学会 MIC 測定法¹⁾ および嫌気性菌 MIC 測定法²⁾ にもとづき実施した。

使用培地は, *Staphylococcus aureus* と好気性グラム陰性桿菌は MIC 測定培地 (日永), レンサ球菌は TCS-Agar (栄研) を基礎培地とした 7% ウサギ血液寒天培地, *Haemophilus influenzae* はチョコレート寒天培地, 嫌気性菌は GAM 寒天培地である。なお細菌培養, MIC 測定は東京総合臨床検査センターで実施し

た。

2) 測定結果

MIC を測定した主要な菌株は, *Streptococcus pyogenes* 13 株, *Staphylococcus aureus* 7 株, *Streptococcus pneumoniae* 6 株, *H. influenzae* 5 株などであった。

S. pyogenes および *S. pneumoniae* は全株 $0.05 \mu\text{g/ml}$ と良好な MIC で CEZ と同様であった。*S. aureus* は 7 株中 6 株が $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であり, わずか 1 株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ と低感受性株であった。この抗菌力は CEZ, CTM とほぼ同等であるが CMZ よりもやや劣る成績であった。*H. influenzae* は $0.39 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ と他のセフェム系抗生物質よりも明らかに良好な MIC であった。(表 1, 2, 3, 4)

血清および耳鼻科領域臓器内濃度

1) 測定方法

治療の際の参考とするため CXM $750 \text{mg} \sim 1.5 \text{g}$ を one shot 静注し口蓋扁桃, 上顎洞粘膜および血清中の CXM 濃度を測定した。

上顎洞粘膜は局所麻酔下 (0.5% キシロカイン + 20 万倍 アドレナリン), 口蓋扁桃は全身麻酔下に摘出した。いずれの組織も表面付着する血液を水洗除去した後, ホモジナイズし測定に

表 1 *S. pyogenes* (13 株)

表 2 *S. pneumoniae* (6 株)

表3 S. aureus (7株)

表4 H. influenzae (5株)

表5 CXMの臓器内濃度 I. 扁桃

症 例	投 与 量	採取時間 (min)	濃 度* (μg/ml, μg/g)
a 5才 m 28kg	750mg (26.8mg/kg)	50	53.13 19.56
b 10才 m 25kg	750mg (30mg/kg)	60	46.88 12.52
c 5才 f 15.5kg	750mg (48.4mg/kg)	30	100.0 46.88
d 7才 f 25.5kg	750mg (29.4mg/kg)	50 28 40	53.13 (右) 34.4 (左) 14.08
e 9才 m 37.5kg	750mg (20mg/kg)	50	24.22 4.48
f 14才 f 50kg	1.5g (30mg/kg)	120	42.2 17.98
g 17才 m 78kg	1.5g (19.2mg/kg)	16	140.7 46.88
h 25才 m 87kg	1.5g (17.2mg/kg)	60	53.13 17.2

* 上段 … 血清中
下段 … 扁桃内

表6 CMXの臓器内濃度 II. 上顎洞

症 例	投 与 量	採取時間 (min)	濃 度* (μg/ml, μg/g)
i 36才 m 65kg	1.5g (23.1mg/kg)	180	19.54 14.08
j 45才 m 53.5kg	1.5g (28.0mg/kg)	140 90	20.32 22.74 (貯留液) 0.62

* 上段 … 血清中
下段 … 上顎洞

供した。

濃度測定条件は次のとおりであった。

Bioassay Cup method で、培地は D.S.T. Agar (OXOID) with 1% Na citrate を、検定菌としては Bacillus subtilis ATCC 6633 を使用した。標準曲線は pH6.0, 1/15Mリン酸緩衝液および Moni-trol I を使用し作製し

た。

2) 測定結果

a) 口蓋扁桃内濃度

CXM750mg静注5例(小児), 1.5g静注3例で実施した。血清および扁桃組織内濃度の測定の結果は表5のとおりであった。750mg静注例では30~40分後14~46.88μg/g, 50~60分後12.52~19.56μg/gの扁桃組織内濃度を示した。1.5g静注例では, 15分後40.64μg/g, 60分後17.2μg/g, 20分後17.98μg/gであった。

b) 慢性副鼻腔炎患者における上顎洞粘膜内濃度

1.5g静注2例, 2検体について測定した。静注90分後では22.74μg/g, 180分後では14.08μg/gであった。(表6)

臨 床 的 検 討

基礎的な成績を裏付けるために耳鼻科領域の代表的な疾患に C X M を投与し, 臨床効果, 細菌学的効果などについて検討した。

1. 試験方法

C X M を 1 回 750mg ~ 1.5 g (力価), 1 日 1 ~ 2 回, 静注または点滴静注し, 効果を判定した。効果判定基準は表 7 のとおりで, C X M 投与期間は最低 3 日間とした。

なお, 上気道には α -streptococci, γ -streptococci, Neisseria sp, Haemophylus parainfluenzae, Haemophylus parahaemolyticus など常在菌叢を形成する細菌が存在する。これらは定着常在菌 (resident flora)³⁾ として扱い, 扁桃炎や咽頭炎から検出しても有意病原細菌とは考えず⁴⁾⁵⁾ に臨床細菌学的効果を判定した。

表 7 効果判定

次の項目につき主治医の判定基準により判定する。

1) 細菌学的効果

① 消失 ② 減少 ③ 不変 の 3 段階で判定し, 菌交代があればその旨記入する。

2) 臨床的効果

① 著効 ② 有効 ③ やや有効 ④ 無効 の 4 段階に判定する。

3) 総合判定

細菌学的効果並びに臨床的効果を総合的に判断して,

① 著効 ② 有効 ③ やや有効 ④ 無効 の 4 段階に判定する。

2. 使用成績

臨床効果判定可能例は 51 例で, その内訳は扁桃炎 24 例, 扁桃周囲膿瘍 6 例, 咽喉頭炎 9 例, 副鼻腔炎 2 例, 中耳炎 3 例などであった。表 8 に対象症例の一覧を示した。

疾患別の臨床効果は表 8 に示したように, 扁桃炎は 24 例中 23 例で著効あるいは有効で 95.8% の有効率, 扁桃周囲膿瘍は 6 例全てが有効以上で 100% の有効率であった。対象症例全体では 51 例中 48 例が著効あるいは有効で 94.1% の有効率であった。

51 例からの分離株について前述の基準に従って細菌学的効果を判定した。

(表 9) Streptococcus pyogenes は 20 株

表 8 疾患別総合効果

疾 患 名	症例数	著 効	有 効	無 効	有効率(%)
扁 桃 炎	24	20	3	1	95.8
扁桃周囲膿瘍	6	4	2	0	100.0
咽 喉 頭 炎	9	5	4	0	100.0
副鼻腔炎(急性)	2	2	0	0	100.0
中 耳 炎	慢性	2	0	2	0.0
	急性	1	1	0	100.0
そ の 他	7	4	3	0	100.0
計	51	36	12	3	94.1

表 9 臨床細菌学的効果

検 出 菌	症例数	陰性化	減 少	菌交代	不 変	不 明	消失率(%)
β -streptococci	20	18	0	1	0	1	90.0
S. pneumoniae	5	5	0	0	0	0	100.0
S. aureus	5	5	0	0	0	0	100.0
Other Gr (+)	9	8	0	0	0	1	88.9
K. pneumoniae	3	3	0	0	0	0	100.0
H. influenzae	5	5	0	0	0	0	100.0
Anaerobes	3	3	0	0	0	0	100.0
B. catarrhalis	3	3	0	0	0	0	100.0
Other Gr (—)	3	3	0	0	0	0	100.0

中18株が菌陰性化（陰性化率90%）、*S. aureus* と *S. pneumoniae* はそれぞれ5株全てが菌陰性化（陰性化率100%）した。グラム陰性桿菌 *H. influenzae* も5株中全てが陰性化（陰性化率100%）し、嫌気性菌も100%の陰性化率であ

った。

副作用は自他覚症状ならびに臨床検査値の面でも CXM を投与した51例においては、1例も異常は認められなかった。

考 察

本剤の抗菌力はいわゆる第一世代のセフェム系抗生物質である CEZ と比較しても *S. pneumoniae* および *S. pyogenes* に対してほぼ同程度で、同じ第2世代の CTM, CMZ よりもやや良好である。*H. influenzae* に対しては CEZ の $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ よりも明らかに良好で、また CTM, CMZ よりも強くなっている。

感染症に対して抗生物質が有効な効果をあら

わすには、抗菌力のみならず目標とする組織への移行性の良いことが重要な因子となる。通常は MIC の 2～3 倍の濃度の薬剤が目標とする組織へ移行することと、その濃度をある程度の時間持続することが必要であるといわれている。

扁桃組織および、上顎洞粘膜濃度と CXM の MIC の関係を検討してみると（図1）、扁桃

図1 CXMの扁桃、上顎洞粘膜、および血清濃度

内濃度は扁桃炎や扁桃周囲膿瘍の主要な原因菌である, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* および *Peptostreptococcus* のMICを十分に越えた量が移行している。上顎洞粘膜へもMICを十分に越える量のCXMが移行し臨床効果の良さをうかがわせる。

実際の臨床効果は扁桃炎90%, 副鼻腔炎 100%の有効率で, 極めて満足すべき成績であり細菌学的効果も *H. influenzae* に対し100%の菌陰性化率を示し本剤の特徴を臨床的な面からも確認できた。次に臨床例を示す。

症例27. 27才, ♂, 上咽頭炎, 咽頭痛, 発熱を主訴に当科を受診。上咽頭に発赤, 腫脹, 膿性分泌物を認め39℃の発熱であったので入院下にCXM1.5g×2回/日を点滴静注にて投与した。3日間本剤を使用したところ4日目には自他覚症状が改善した。本例は上咽頭か

図2 Case 27. 27才 ♂. 上咽頭炎

ら *H. influenzae* (++)を検出した。CXMが *H. influenzae* に対し著効を呈した症例である (図2)。

症例34. 54才, ♂, 扁桃周囲膿瘍。発熱, 咽頭痛を主訴に来院した。初診時に膿瘍を穿刺し, 膿汁の細菌検査を実施した。入院下にCXM1.5g×2回/日の点滴静注をくりかえしたところ36日間の投与で膿瘍は治癒した。本例では切開術は実施しなかった。検出菌は, *Streptococcus intermedius* であったが著効であった。(図3)

本剤は重篤な副作用もなく, 臨床効果も極めて優れており耳鼻咽喉科領域感染症の治療に極めて有用性の高い抗生物質であると考えられる。

図3 Case 34. 54才 ♂. 扁桃周囲膿瘍

ま と め

cefuroxime (CXM) の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性をMIC, 組織内濃度, 臨床効果の面から検討した.

1) *S. pneumoniae* および *S. pyogenes* に対しては $0.05\mu\text{g/ml}$ 以下のMICであり, *H. influenzae* に対しても $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下の良好なMICであった.

2) 扁桃および上顎洞粘膜内濃度も良好で, 主要な検出菌のMICを越える量が移行していた.

3) 扁桃炎90%, 咽頭炎100%, 扁桃周囲膿瘍100%などの有効率を示し, 対象症例全体では51例中94.1%の有効率であった.

4) 細菌学的効果は *S. pyogenes* 90%, *S. pneumoniae* 100%, *S. aureus* 100%および *H. influenzae* 100%の菌陰性化率であった.

5) 基礎的にも臨床的にもCXMは耳鼻咽喉科領域感染症に極めて有用であることを確認した.

参 考 文 献

- 1) MIC測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC). 測定法再改訂について *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981.
- 2) 嫌気性菌MIC測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 27: 559~560, 1979.
- 3) 出口浩一: Primary infection を主とした患者から検出される細菌の様相—検出される細菌の特徴について—その1. *メディア サークル* 26: 1~8, 1981.
- 4) 杉田麟也, 河村正三, 藤巻 豊, 出口浩一: 耳鼻咽喉科領域感染症における第2世代のセフェム系
抗生剤 cefotiam の抗菌力ならびに組織内濃度と臨床効果について. *耳鼻臨床* 76: 1693~1709, 1983.
- 5) 藤巻 豊, 河村正三, 杉田麟也, 大沢博之, 出口浩一, 小島敏昌, 市川正人: 上気道分離株に対するセフェム系抗生物質の抗菌力ならびに組織内濃度の検討. *耳鼻臨床* 75: 2235~2247, 1982.

原稿到着: 昭和59年8月6日

別刷請求先: 杉田麟也

〒113 東京都文京区本郷3-1-3

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室