薬 物

新 Cephem 系抗生物質 Cefmenoxime の試験
管内抗菌力, 水溶液の安定性および化膿性中耳炎
に対する局所的応用に関する検討

岩 沢 武 彦

A Study of in Vitro Antibacterial Activity, Stability
of Solution and Local Application Against Purulent
Otitis Media of a New Cephem Derivative Antibiotic,
Cefmenoxime

Takehiko Iwasawa

(Sapporo Teishin Hospital)

The antibacterial activity, stability of solution and clinical efficacy of a new cephem derivative antibiotic, Cefmenoxime, were studied with results which led to the following conclusions:

1) *In vitro* antibacterial activity: The minimum inhibitory concentration of Cefmenoxime was tested by the agar plate dilution method. Cefmenoxime produced an excellent, broad spectrum antibacterial activity against standard strains of various bacteria. Cefmenoxime had the same antibacterial spectrum as those of other cephalosporin antibiotics. The MIC of *Staphylococcus aureus* isolated from otorrhoea was distributed at a range from 0.39 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$ of Cefmenoxime, showing its peak at 1.56 $\mu\text{g/ml}$. Other strains, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* and *Klebsiella pneumoniae* were inhibited by ≤ 0.2 to 0.78 $\mu\text{g/ml}$ with its peak at ≤ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ of Cefmenoxime. Cefmenoxime showed the MICs of 6.25 to 50 $\mu\text{g/ml}$ with its peak at 12.5 $\mu\text{g/ml}$ against 60 strains of pathogenic *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Stability of Cefmenoxime solution: Twenty mg/ml of Cefmenoxime stable with no change in color, pH or antibacterial activity when the solution was kept at 5°C or 37°C for 12 days.

3) Results of clinical treatment: When Cefmenoxime was applied locally in 33

cases of acute and chronic purulent otitis, results were good in 22, fair in 5 and poor in 6 cases. When good and fair effects were considered together, the rate of effectiveness was 27 cases or 81.8 per cent.

No side effect was observed when Cefmenoxime 20 mg/ml solution was locally applied.

結 言

近年、急性化膿性中耳炎の耳漏分離菌は、通常、大部分が *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* および *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性球菌や *Haemophilus influenzae* などで占められている。慢性化膿性中耳炎の分離菌は、いぜん多剤耐性の *Staphylococcus aureus* が主体であるが、*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Serratia* などのグラム陰性桿菌や *Pseudomonas aeruginosa* 以外のブドウ糖非醗酵グラム陰性菌、嫌気性菌あるいは真菌などが単独もしくは混合（複合）感染として検出される場合が多い。

β -lactam 系抗生物質の研究開発は、とりわけ、cephalosporin 系および cephamycin 系抗生物質の合成の進歩発展が著しく、グラム陰性桿菌に対して抗菌スペクトルが拡大され、さらに β -lactamase に安定性の高い抗生物質が相ついで登場してきた。

新抗生物質 Cefmenoxime(CMX) は、武田薬品中央研究所で、従来の cephalosporin 系抗生物質よりグラム陰性桿菌や嫌気性菌に抗菌力がすぐれ、かつ β -lactamase に対して強い抵抗性を示し、既知 cephalosporin 耐性菌に対しても強い抗菌活性を有する国産の半合成 cephalosporin 系抗生物質である。

新 cephalosporin 系抗生物質 Cefmenoxime の物理化学的性状は、白色ないし帯橙黄色の結晶または結晶性の粉末であり、ジメチルスルホキシドに易溶、メタノールに極めて難溶、水、エタノールまたはアセトンにはほとんど不溶である。Cefmenoxime の化学構造式は、Fig.1 に示したとおり、7位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetyl 基を有し、また3位側鎖に tetrazole 環を有している。Cefmenoxime の分子式は、 $C_{16}H_{17}N_9O_5S_3 \cdot 1/2HCl$ で表示され、分子量は529.78と算定されている。Cefmenoxime の安全性は、動物実験で急性、亜急性および慢性毒性試験で病変なく、また胎仔奇形作用も認められないという¹⁾。

著者は、新抗生物質 Cefmenoxime について試験管内抗菌力、水溶液の安定性および化膿性中耳炎に対して局所的に応用した結果、良好な成績がえられたので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of Cefmenoxime

試験管内抗菌力

標準菌および病巣分離菌に対する Cefmenoxime を含めた各抗生物質の試験管内抗菌力

は、つぎのとおりの実験方法にしたがい各被検菌株に対する抗菌力を調べた。

1) 実験方法: 各被検菌株に対する Cefmenoxime を含めた各薬剤の試験管内抗菌力は、日本化学療法学会MIC小委員会の指示基準にしたがい、寒天平板希釈法で各被検薬剤の細菌に対する最小発育阻止濃度 Minimum inhibitory concentration (MIC) を測定した。

Cefmenoxime の抗菌力試験の比較抗生物質は、Cephalexin (CEX), Cephadrine (CED), Cephaloglycin (CEG), Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cefazolin (CEZ), Cephapirin (CEPR), Ceftezole (CTZ), Cephacetrile (CEC), Cefoperazone (CPZ), Cefotiam(CTM) および Latamoxef(LMOX) などの12種類の cephalosporin 系抗生物質と Penicillin G (PCG), Aminobenzylpenicillin (ABPC), Carboxybenzylpenicillin (CBPC), Aminocyclohexylpenicillin (ACPC), Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Aminodioxymycin (AKM), Ribostamycin (RSM), Gentamicin (GM), Lividomycin (LVD), Erythromycin (EM), Oleandomycin (OM), Leucomycin (LM), Spiramycin (SPM), Josamycin (JM), Lincomycin (LCM), Tetracycline (TC), Chloramphenicol (CP), Poly-

mixin B (PLB) および Colistin (CL) など24種既知抗生物質についてそれぞれMICを測定し、Cefmenoxime と抗菌力を比較検討した。

抗菌力試験の被検菌株は、各研究機関から分与を受けた標準菌26株と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株と病巣から分離した *Escherichia coli* 25株, *Proteus mirabilis* 24株, *Klebsiella pneumoniae* 20株および *Pseudomonas aeruginosa* 60株を抗菌力試験の対象菌株とした。

抗菌力試験用培地は、Heart infusion agar (栄研)を使用し、接種菌は Trypto-soy broth で37℃の孵卵器内で18時間増菌培養を行ない、グラム陽性菌は 10^6 cells/ml, グラム陰性菌では 10^8 cells/ml を前記の試験培地に画線塗抹し、37℃, 24時間培養後、培地上に発生した菌集落の有無を肉眼的観察により各被検薬剤のMICを測定した最高希釈濃度を $100\mu\text{g/ml}$ とし、その薬剤の最低希釈濃度を $0.2\mu\text{g/ml}$ とした各被検薬剤の希釈系列を作製した。

2) 実験成績: 標準菌株に対する Cefmenoxime の抗菌力試験の成績は、Table 1 に示したとおり、Cefmenoxime はグラム陽性球菌の *Staphylococcus aureus* は $0.78\sim 1.56\mu\text{g/ml}$

Table 1 Comparison of antibacterial spectrum of cepheims

A) Gram-positive bacteria (10^6 cells/ml) MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Test organisms	CMX	CPZ	CEC	CTZ
<i>S. aureus</i> 209 P JC-1	0.78	0.78	0.39	0.1
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	1.56	1.56	0.78	0.39
<i>S. aureus</i> NEUMANN	1.56	1.56	0.78	0.39
<i>S. aureus</i> SMITH	1.56	1.56	0.39	0.2
<i>S. pyogenes</i> DENKEN	0.1	0.1	0.39	0.2
<i>S. pyogenes</i> COOK	0.1	0.2	0.78	0.39
<i>S. pyogenes</i> DICK	0.1	0.1	0.39	0.2
<i>S. pneumoniae</i> Type III	0.1	0.1	0.2	0.39
<i>B. subtilis</i> PCI 219	1.56	0.39	0.2	0.1
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.78	0.39	0.1	0.1
<i>M. luteus</i> PCI 1001	0.1	0.39	0.39	0.39
<i>C. diphtheriae</i> PW 8	0.39	1.56	0.78	0.78

Table 2 Comparison of antibacterial spectrum of cephems

B) Gram-negative bacteria (10⁸cells/ml) MIC (μg/ml)

Test organisms	CMX	CPZ	CEC	CTZ
E. coli NIH JC-2	0.2	0.39	25	6.25
E. coli IAM 1253	0.1	0.2	12.5	3.13
P. vulgaris OX-19	0.1	0.2	6.25	100
P. vulgaris ATCC 21100	0.1	0.2	25	100
P. mirabilis PR-4	0.1	0.2	12.5	12.5
K. pneumoniae Type 22	0.1	0.1	12.5	3.13
K. pneumoniae 602	0.1	0.1	12.5	6.25
P. aeruginosa X-39	25	3.13	>100	>100
P. aeru inosa DENKEN	12.5	3.13	>100	>100
P. aeruginosa NCTC 10490	12.5	3.13	>100	>100
P. aeruginosa IAM 11027	25	3.13	>100	>100
S. typhi T-287	<0.1	0.2	12.5	50
S.flexneri 2a	<0.1	<0.1	12.5	1.56

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

Drugs	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
CMX		13	18	38	9	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			
CPZ	2	1	10	29	23	8	4	2	1	
CTM	4	31	22	13	8	2				
LMOX					2	34	29	8	4	3

のMICであり、Streptococcus pyogenes および Streptococcus pneumoiae は<0.1μg/ml のMICを示した。また、Bacillus sub-

tilis は 0.78~1.56μg/ml のMICであり、M.luteus は <0.1μg/ml、Corynebacterium diptheriae は 0.39μg/ml のMICを示し、他

Table 4 Comparison of antibacterial activity of Cefmenoxime with that of other antibiotics 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
CMX		13	18	38	9	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

の比較した CPZ, CEC, CTZ および LM OX などの cephalosporin 系抗生物質より数段階抗菌力がすぐれていた。グラム陰性菌に対する Cefmenoxime の抗菌力は、Table 2 に示したとおり、*Escherichia coli* に $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$, *Proteus vulgaris mirabilis* には $< 0.1 \mu\text{g/ml}$, *Klebsiella pneumoniae* に $0.1 \mu\text{g/ml}$ の低い MIC で菌の発育を阻止した。なお、Cefmenoxime は、*Pseudomonas aeruginosa* には $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ と高い MIC を示し、*Salmonella thyphi*, *Shigella flexneri* には $< 0.1 \mu\text{g/ml}$ の低い 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 Cefmenoxime の抗菌力は、Table 3 に示したとおり、 $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に感受性が分布しており、とりわけ $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に MIC が集中化し、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が

認められた。なお、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株はみられなかった。Cefmenoxime は、他の CET, CER, CTZ および CEPR などの cephalosporin 系抗生物質の注射剤と比較するとやや抗菌力は弱かったが、その他の cephalosporin 系抗生物質と同等もしくは抗菌力が優っていた。また、Cefmenoxime と cephalosporin 系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、Cefmenoxime と同等もしくは抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *Escherichia coli* 25 株に対する Cefmenoxime の抗菌力は、Table 5 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に感受性が分布し、 $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak がみられ、他の比較抗生物質より抗菌力が極めて強かった。

病巣分離の *Proteus mirabilis* 24 株に対する Cefmenoxime の抗菌力は、Table 6 に示した

Table 5 Comparison of antibacterial activity of Cefmenoxime with that of other antibiotics against E.coli

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
CMX	25	21	3	1							
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
CEX	14				1			6	6		
CED	25					3	1	2	13	1	3
CEZ	46				9	16	7	6	5	3	2
CTZ	25					16	7	2		1	
CEC	25					9	12	3	1		
CPZ	25	4	10	5	2	2	1	1			
CTM	25	18	4	2	1						
LMOX	25	12	7	3	2	1					

Table 6 Comparison of antibacterial activity of Cefmenoxime with that other antibiotics against P. mirabilis

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
CMX	24	22	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
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	
CPZ	24		2	6	10	3	2	1			
CTM	24		1	14	7	2					
LMOX	24	11	6	1		4	2				

Table 7 Comparison of antibacterial activity of Cefmenoxime with that of other antibiotics against *K. pneumoniae*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration (μ g/ml)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CMX	20	15	3	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	5	6			4
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	5	
CPZ	20	3	7	5	2	1	1	1			
CTM	20	11	5	3	1						
LMOX	20	9	6	3	2						

Table 8 Comparison of antibacterial activity of Cefmenoxime with that of other antibiotics against *P. aeruginosa*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration (μ g/ml)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CMX	60						12	26	18	4	
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
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		
CPZ	60			2	5	16	22	8	4	1	2
CFS	60				6	23	10	7	2	3	
LMOX	60					2	7	24	16	8	3

とおり, $\leq 0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ に M I C の分布がみられ, その M I C の peak は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に認められ, 他の cephalosporin 系抗生物質を含めた比較抗生物質より Cefmenoxime の抗菌力が上廻っていた。

病巣分離の *Klebsilla pneumoniae* 20株に対する Cefmenoxime の抗菌力は, Table 7 に示したとおり, $\leq 0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ に感受性が集中し, $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に M I C の peak がみられ, 他の比較抗生物質より極めて強い抗菌力を

示した。

病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* 60株に対する Cefmenoxime の抗菌力は, Table 8 に示したとおり, $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の比較的高い M I C となり, $12.5 \mu\text{g/ml}$ に M I C の peak が認められた。Cefmenoxime は, 該菌に対して aminoglycoside 系抗生物質より抗菌力は弱かったが, その他の抗緑膿菌性抗生物質とほとんど同等もしくは数段階抗菌力が優っていた。

Cefmenoxime の水溶液の安定性

新抗生物質 Cefmenoxime 水溶液の安定性について検討を行なった。

1) 実験方法: Cefmenoxime 水溶液の安定性に関しては, Cefmenoxime の標準品を滅菌蒸留水で 20mg/ml 含有の割合で溶解した水溶液を 5°C (氷庫) および 37°C (孵卵器) の状態で保存し, 24時間ごと12日間にわたり, その水溶液の外観, 色調, pH (7.2) および抗菌力価の変動について調べた。

Cefmenoxime の抗菌力の測定は, 前記した日本化学療法学会 M I C 小委員会の指示基準にしたがい寒天平板希釈法により試験菌株を *Escherichia coli* NIHJ JC-2 株 (Cefmenoxime の M I C 値は $0.2 \mu\text{g/ml}$) とし, Cefmenoxime 水溶液の抗菌力価 (M I C) の経時的変動を観察した。

2) 実験成績: Cefmenoxime 20mg/ml 水溶液の安定性は, 前記した実験方法にしたがい調べた結果, Cefmenoxime 水溶液は12日間にわたる 5°C および 37°C 保存により, その水溶液の外観, 色調ならびに pH にほとんど変化はみられなかった。

Cefmenoxime 水溶液の抗菌力の変動は, Fig. 2 に示したとおり, 5°C 保存の場合, 6日まではまったく抗菌力価の低下は認められな

かったが, 8日以降は経時的に M I C 値の上昇傾向がみられた。また, 37°C 保存の場合, 2日までは抗菌力に変動がなかったが, 4日以降は M I C 値の急激な上昇がみられ始め, 抗菌力価の低下が認められた。

Fig. 2 Stability of Cefmenoxime solution (20 mg/ml)

化膿性中耳炎に対する局所応用

新 cephalosporin 系抗生物質 Cefmenoxime を急性および慢性化膿性中耳炎に対して局所的応用を行ない、その臨床治療成績を検討した。

1) 使用対象: Cefmenoxime 点耳液の使用対象は、最近、札幌通信病院耳鼻咽喉科外来を訪れた急性化膿性中耳炎19例および慢性化膿性中耳炎14例、総計33例 (男22例, 女11例) を Cefmenoxime 点耳液の使用対象とした。

なお、慢性化膿性中耳炎例では、鼓膜大穿孔、真珠腫形成例やX線所見上、中耳乳様蜂巣に明らかに骨破壊像の認められた症例は本治療対象から除外し、化膿性中耳炎の保存的薬物療法の適応症例のみに使用した。

2) 使用方法: Cefmenoxime 点耳液の化膿性中耳炎に対する使用法は、Cefmenoxime 20mg/ml の含有割合で滅菌蒸留水で溶解調整を行ない氷庫内に保存した。本点耳液を使用する場合、外耳道および鼓室内の分泌物、痂皮などを十分清拭後、患側耳に Cefmenoxime 20 mg/ml点耳液を 0.5ml 滴下し、約10分間以上耳浴を行ない、その後外耳道内の点耳液を清拭後、滅菌小ガーゼ片を挿入した。また、急性化膿性中耳炎の鼓膜膨隆例は、あらかじめ、鼓膜切開を行ない十分排膿を計り、鼓膜の小穿孔例では Cefmenoxime 点耳液を注射器で経鼓膜的に鼓室内に注入を行なうか、あるいはポリツェル氏ゴム球で鼓室内に軽く圧迫流入させて耳浴療法を行なった。

3) 治療効果の判定基準: Cefmenoxime 20 mg/ml 点耳液による局所応用の治療効果の判定基準は、急性化膿性中耳炎と慢性化膿性中耳炎とに区別して、自覚症状の軽快、耳漏の消失乾燥、菌培養検査陰性化を主目標としたが、さらに発赤、浮腫、腫脹および肉芽組織増生などの炎症性反応の消退状態も治療効果の判定資料とした。

Cefmenoxime 点耳液による臨床治療効果は、一応、便宜的に有効 Good(++)、やや有効 Fair

(+)および無効 Poor(-)の3段階に区分した。すなわち、急性化膿性中耳炎の場合には、Cefmenoxime 点耳液による治療開始1週間以内に解熱、耳痛、耳漏、耳内閉塞感および難聴などの自覚症状が軽快消失し、菌培養陰性化がみられ、鼓膜の発赤、膨隆および穿孔などが消退治癒したものを有効 Good(++), 同様状態が2週間以内に軽快消失し治癒したものをやや有効 Fair (+), それ以上本点耳液による耳浴療法を継続しても治癒傾向の認められなかったものを無効 Poor(-)と判定した。

また、慢性化膿性中耳炎の場合は、他覚的所見の改善を重視して Cefmenoxime 点耳液による治療開始後、2週間以内に耳漏、耳鳴、難聴などの自覚症状が軽快し、耳漏消失、菌培養陰性化、鼓膜の穿孔が縮小、閉鎖し、鼓室粘膜の浮腫、肥厚、肉芽組織が消退し、耳内病変を改善しえたものを有効 Good(++), 同様状態が3週間以内に消退改善しえたものをやや有効 Fair (+), それ以上 Cefmenoxime 点耳液による耳浴療法を継続しても耳内病変の改善治癒傾向の認められなかったものを無効 Poor(-)と判定した。

なお、Cefmenoxime 点耳液使用症例の耳漏または分泌物中から細菌の分離同定を行ない、その分離菌についてMICを測定し、Cefmenoxime 点耳液による治療効果を検討するさいの判定資料とした。

4) 臨床治療成績: 急性および慢性化膿性中耳炎に対する Cefmenoxime 点耳液による局所応用は、前記の使用条件にしたがい臨床治療効果を検討した結果、つぎのとりの治療成績がえられた。

i) 急性化膿性中耳炎: Cefmenoxime 点耳液を本疾患19例に対して局所応用を行なった結果、Table 9 に示したとおり、Cefmenoxime 点耳液による耳浴は4~16日間耳浴療法を行なった。Cefmenoxime 点耳液による治療成績は、

Table 9 Therapeutic results of Cefmenoxime against acute purulent otitis media

No.	Case	Age	Sex	Bacterial isolates	MIC (μ g/ ml)	Ear wash (day)	Disappea- rance of otorrhea	Days for cure	Side effect	Effe- ct
1		31	F.	Staphylococcus aureus	0.78	5	3	5	—	++
2		51	M.	Staphylococcus aureus	1.56	9	4	9	—	+
3		8	F.	Staphylococcus epidermidis	3.13	4	2	4	—	++
4		5	M.	Streptococcus pyogenes	<0.1	5	3	5	—	++
5		10	M.	Streptococcus pneumoniae	<0.1	5	2	5	—	++
6		32	M.	Streptococcus pneumoniae	<0.1	5	3	5	—	++
7		7	F.	Haemophilus influenzae	<0.1	4	2	4	—	++
8		9	M.	Haemophilus influenzae	<0.1	4	2	4	—	++
9		5	F.	Haemophilus influenzae	<0.1	6	3	6	—	++
10		5	F.	Streptococcus pyogenes Haemophilus influenzae	<0.1 <0.1	5	2	5	—	++
11		5	M.	Serratia marcescens	1.56	7	4	7	—	++
12		44	M.	Corynebacterium		6	3	6	—	++
13		33	E.	no growth		5	2	5	—	++
14		6	M.	no growth		5	3	5	—	++
15		38	M.	no growth		16	?	?	—	—
16		5	M.	no growth		5	3	5	—	++
17		24	M.	no growth		6	3	6	—	++
18		8	F.	no growth		5	3	5	—	++
19		10	M.	no growth		4	2	4	—	++

平均3日間で耳痛軽快，耳漏，耳内閉塞感，鼓膜膨隆などの主要症状が消失し，菌培養が陰性化した。有効症例は，本点耳液使用平均5日で自覚症状がまったく軽快，外耳道内は乾燥し，鼓膜の穿孔は閉鎖，発赤が消退して治癒した。

本症の耳漏分離菌は，単独感染が *Staphylococcus aureus* (MIC: 0.78~1.56 μ g/ml) 2株，*Staphylococcus epidermidis* (MIC: 3.13 μ g/ml) 1株，*Streptococcus pyogenes* (MIC: <0.1 μ g/ml) 1株，*Streptococcus pneumoniae* (MIC: <0.1 μ g/ml) 2株，*Haemophilus influenzae* (MIC: <0.1 μ g/ml) 3株，*Serratia marcescens* (MIC: 1.56 μ g/ml)，*Corynebacterium* 1株および混合感染は *Streptococcus pyogenes* (MIC: <0.1 μ g/ml) + *Haemophilus influenzae* (MIC: <0.1 μ g/ml) 2例と培養で菌の発育しなかったものが7例認められた。

Cefmenoxime 20mg/ml 点耳液による急性化

膿性中耳炎19例に対する臨床治療効果は，

Table 11 に示したとおり，有効17例，やや有効1例および無効1例となり，その有効率は有効，やや有効例を合算すると18例94.7%となった。また，急性化膿性中耳炎に対する Cefmenoxime の分離菌別治療効果は，Table 11 に示したとおり，*Staphylococcus aureus*，*Streptococcus pyogenes*，*Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* などの分離症例に有効例がみられた。

本点耳液使用中，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。

ii) 慢性化膿性中耳炎: Cefmenoxime 点耳液を本疾患14症に対して局所的に使用した結果，Table 10 に示したとおり，Cefmenoxime 点耳液は有効例で平均6日間で耳漏，耳内閉塞感，難聴などの自覚症状は軽快し，外耳道お

Table 10 Therapeutic results of Cefmenoxime against chronic purulent otitis media

No.	Case	Age	Sex	Bacterial isolates	MIC (μ g/ ml)	Ear wash (day)	Disappea- rance of otorrhea	Days for cure	Side effect	Effe- ct
1		33	M.	Staphylococcus aureus	0.39	6	4	6	—	++
2		35	M.	Staphylococcus aureus	3.13	22	?	?	—	—
3		47	M.	Staphylococcus aureus	0.78	10	5	10	—	++
4		49	F.	Staphylococcus epidermidis(R)	0.78	8	4	8	—	++
5		49	F.	Staphylococcus epidermidis(L)	1.56	16	8	16	—	+
6		59	M.	Staphylococcus epidermidis Corynebacterium	3.13	22	?	?	—	—
7		46	F.	Proteus mirabilis	0.2	10	6	10	—	++
8		53	M.	Pseudomonas aeruginosa	6.25	15	6	15	—	+
9		64	M.	Pseudomonas aeruginosa	12.5	16	7	16	—	+
10		52	M.	Pseudomonas aeruginosa(R) Klebsiella pneumoniae	6.25 0.39	15	6	15	—	+
11		52	M.	Staphylococcus epidermidis Corynebacterium(L)	3.13	22	?	?	—	—
12		50	M.	Pseudomonas aeruginosa Serratia marcescens	50 3.13	22	?	?	—	—
13		37	F.	Providencia Corynebacterium		11	6	11	—	++
14		54	M.	Proteus mirabilis Corynebacterium	0.2	22	?	?	—	—

Table 11 Efficacy of Cefmenoxime by species of disease

Diagnosis	Efficacy			
	Good(++)	Fair(+)	Poor(—)	Total
Acute purulent otitis media	17	1	1	19
Chronic purulent otitis media	5	4	5	14
Total	22	5	6	33 cases
	27 cases 81.8%			

よび鼓室内の分泌物が消失乾燥し、菌培養が陰性化した。本点耳液使用平均13日間で自覚症状は軽快、外耳道および鼓室内の膿汁または分泌物が消失乾燥し、鼓膜穿孔は閉鎖、鼓室粘膜の浮腫、肥厚、肉芽組織増生などは消退して耳内所見を改善させた。

本症の耳漏からの分離菌は、単独感染で *Staphylococcus aureus* (MIC: 0.39~3.13 μ g/

ml) 3株, *Staphylococcus epidermidis* (MIC: 0.78~1.56 μ g/ml) 2株, *Proteus mirabilis* (MIC: 0.2 μ g/ml) 1株, *Pseudomonas aeruginosa* (MIC: 6.25~12.5 μ g/ml) 1株を検出した、また、混合感染では、*Staphylococcus epidermidis* (MIC: 3.13 μ g/ml) + *Corynebacterium* 2例, *Pseudomonas aeruginosa* (MIC: 6.25 μ g/ml) + *Klebsiella pneumoniae* (M

Table 12 Clinical response of Cefmenoxime classified of clinical isolates against acute purulent otitis media

Efficacy Clinica lisolates	Good(++)	Fair(+)	Poor(-)	Total
Staphylococcus aureus	1	1		2
Staphylococcus epidermidis	1			1
Streptococcus pyogenes	1			1
Streptococcus pyogenes	1			1
Haemophilus influenzae				
Streptococcus pneumoniae	2			2
Haemophilus influenzae	3			3
Serratia marcescens	1			1
Corynebacterium	1			1
No growth	6		1	7
Total	17	1	1	19 cases

Table 13 Clinical response of Cefmenoxime classified of clinical isolates against chronic purulent otitis media

Efficacy Clinical isolates	Good(++)	Fair(+)	Poor(-)	Total
Staphylococcus aureus	2		1	3
Staphylococcus epidermidis	1	1		2
Staphylococcus epidermidis			2	2
Corynebacterium				
Proteus mirabilis	1			1
Proteus mirabilis			1	1
Corynebacterium				
Pseudomonas aeruginosa		2		2
Pseudomonas aeruginosa		1		1
Klebsiella pneumoniae				
Pseudomonas aeruginosa				
Serratia marcescens				1
Providencia				
Corynebacterium	1			1
Total	5	4	5	14 cases

IC : 0.39 μ g/ml) 1 例, *Pseudomonas aeruginosa*(MIC : 50 μ g/ml) + *Serratia marcescens* (MIC : 3.13 μ g/ml) 1 例, *Providencia*+*Corynebacterium* 1 例, *Proteus mirabilis* (MIC : 0.2 μ g/ml) + *Corynebacterium* 1 例を分離した。

Cefmenoxime 点耳液による本症の臨床治療

効果は, Table 11 に示したとおり, 有効 5 例, やや有効 4 例および無効 5 例となり, その有効率は有効, やや有効例を合算すると 9 例 64.3% となった。

本症に対する Cefmenoxime 点耳液の分離菌別治療効果は, Table 12, 13 に示したとおり, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus*

Table 14 Interrelation between MIC and clinical response of Cefmenoxime on the acute purulent otitis media

Clinical response	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	Good (++)	×□△ ×□△ △ △		○	⊕	●					
	Fair (+)				○						
	Poor (-)										

* ○Staphylococcus aureus 2 strains
 ×Streptococcus pyogenes 2 strains
 △Haemophilus influenzae 4 strains

●Staphylococcus epidermidis 1 strain
 □Streptococcus pneumoniae 2 strains
 ⊕Serratia marcescens 1 strain

Table 15 Interrelation between MIC of clinical isolates and clinical response of Cefmenoxime on the chronic purulent otitis media

Clinical response	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	Good (++)	⊠	○	○●							
	Fair (+)		◎		●		▲ ▲	▲			
	Poor (-)	⊠				○●⊕ ●				▲	

* ○Staphylococcus aureus 3 strains
 ⊠Proteus mirabilis 2 strains
 ⊕Serratia marcescens 1 strain

●Staphylococcus epidermidis 4 strains
 ▲Pseudomonas aeruginosa 4 strains
 ◎Klebsiella pneumoniae 1 strain

epidermidis, *Proteus mirabilis* および *Pseudomonas aeruginosa* などの分離症例に有効例が認められた。

本点耳液使用中、とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現はみられなかった。

急性および、慢性化膿性中耳炎33例に対する Cefmenoxime 点耳液による臨床治療効果は、

Table 11 に示したとおり、有効22例、やや有効5例および無効6例となり、Cefmenoxime 点耳液の有効率は27例81.8%となった。

Cefmenoxime 点耳液による臨床治療効果と耳漏分離のMIC値とは、Table 14, 15 に示したとおり、両者間におおむね相関関係が認められた。

総括ならびに考按

化膿性中耳炎に対する化学療法は、中耳腔感染の病原菌を撲滅除菌し、外耳道および鼓室内の分泌物を消失乾燥させ、さらに発赤、膨隆、穿孔および肉芽組織増生などの炎症性反応を二次的に抑制消退させて治癒に導くことが主目的である。

最近、各種の抗菌性物質、とりわけ penicillin, cephem 系などの β -lactam 系, aminoglycoside 系抗生物質および合成抗菌剤などの研究開発などが著しく、全身的投与によりかなり中耳骨、粘膜や分泌物中にこれら活性型物質の移行が可能であり、高い抗菌治療効果をあげうようになってきた³⁾⁴⁾。急性および慢性化膿性中耳炎に対する化学療法は、病態的に多少相異なるが、いずれにしても十分な排膿方法を構じ、耳内局所にすぐれた適合抗菌性物質の投与のみで所期の除菌、耳漏乾燥の目的を達する場合が多い。

しかし、急性および慢性化膿性中耳炎は、日常の耳鼻咽喉科診療のさい、極めて多い疾患にもかかわらず最も重要な局所化学療法に使用する点耳液が、十数年来まったく開発されないまま、それぞれ独自の方法で点耳液を調整使用しているのが現状である。新 Cephem 系抗生物質 Cefmenoxime の体内動態に関して、本剤 500 mg 静注後の血中濃度は、自験例によると薄層カップ法で15分後に 31.7 μ g/ml と最高値に達し、30分後には 18.9 μ g/ml と減少傾向がみられ、静注6時間後には 0.14 μ g/ml の血中活性値を測定している²⁾。Cefmenoxime の臓器組織内濃度は、動物実験では腎が最も高く、

ついで肝、肺、脾の順で移行するといわれ¹⁾、500 mg 静注1時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃(4例)に 1.9 μ g/g (血中濃度 7.7 μ g/ml) と上顎洞粘膜(6例)に 1.5 μ g/g (血中濃度 7.6 μ g/ml) の良好な組織内活性値がえられた²⁾。

Cefmenoxime の試管内抗菌力については、寒天平板希釈法で、標準菌株の *Staphylococcus aureus* は従来の cephalosporin 系注射剤の抗菌力と同等もしくはやや劣っており、*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* に対しては <0.1 μ g/ml と強い抗菌力を有していた。また、Cefmenoxime の抗菌力は、*Escherichia coli*, *Proteus s.p.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens* および *Bacteroides fragilis* などにも抗菌スペクトルを拡大しているのが注目される。

なお、Cefmenoxime は、 β -lactamase に対しても安定性が高く、既存 cephalosporin 耐性菌にも強い抗菌力を発揮しえるといわれている¹⁾。

化膿性中耳炎の耳漏分離 coagulase 陽性ブドウ球菌80株に対する Cefmenoxime は、0.39~6.25 μ g/ml の範囲内に感受性が分布し、1.5 μ g/ml にMICの peak がみられ、従来の cephalosporin 系注射剤よりグラム陽性菌にはやや抗菌力は弱かったが、12.5 μ g/ml 以上の高度耐性株はまったく認められなかったことは注目に値する。

病巣分離の *Escherichia coli* 25株、*Proteus*

mirabilis 24株および *Klebsiella pneumoniae* 20株には、 $\leq 0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ の範囲内にMICが分布し、そのMICの peak はいずれも $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ と低く、該菌に対する抗菌力の著しく強いことは Cefmenoxime の大きな特徴といえる。

Cefmenoxime 製剤の安定性については、室温で2年以上安定であるとされ、本剤を蒸留水やカルボカイン水溶液に溶解した場合、 25°C 、24時間後でも90%以上の残存率を示しており、5%グルコース 500ml や生理食塩水 500ml 中ではさらに安定であり、 25°C 24時間後でも95%以上の残存率を示すという¹⁾。Cefmenoxime 20 mg/ml 水溶液の 5°C 保存の場合、6日間抗菌力価の低下がみられなかったが、 37°C 保存の場合、2日間で抗菌力価が著しく低下し始め、他のCephalosporin系抗生物質同様にできうる限り、点耳液として局所的応用するさいは用時溶解するのが便宜的といえよう。

Cefmenoxime 20mg 点耳液を急性および慢性化膿性中耳炎に点耳液として局所応用した結果、急性化膿性中耳炎の場合、平均耳浴3日間で耳痛、耳閉塞感、鼓膜膨隆、耳漏が軽快消失し、5日間で自覚症状が軽快、鼓膜の穿孔、発赤は短時日で消退し治癒する傾向が認められた。なお、耳漏分離菌は、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes* および *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性菌が大部分であり、そのMICは $< 0.1 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の低濃度で菌の発育を阻止しえたことは有

効例を多くしたものである。Cefmenoxime 点耳液の臨床治療効果と耳漏分離菌のMIC値とは、両者および相関関係が認められ合致しており、本点耳液の有用性を証左できたものと思われる。

慢性化膿性中耳炎の場合、有効例では Cefmenoxime 点耳液で平均6日で耳漏、耳内閉塞感、難聴などの主要症状が軽快消失し、耳浴13日です外耳道および鼓室内は乾燥し、菌培養が陰性となり、鼓膜穿孔は閉鎖、鼓室粘膜の浮腫、肥厚、肉芽組織などが消退して耳内を改善しえたことは有用性の高い治療薬剤といえる。

なお、耳漏分離菌は、*Staphylococcus aureus* および *Staphylococcus epidermidis* (MIC: $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$) などのグラム陽性球菌や *Proteus mirabilis* (MIC: $0.2 \mu\text{g/ml}$) や *Pseudomonas aeruginosa* (MIC: $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$) などのグラム陰性桿菌などの分離症例に有効例が認められたことは高く評価されよう。Cefmenoxime 点耳液の臨床治療効果と耳漏分離菌のMIC値とは、両者おおむね相関関係がみられ合致しており、本剤の有効性を評価する裏付けとなっていた。

Cefmenoxime 点耳液による副作用は、今回の治療33例のうち、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が、本剤が β -lactam系抗生物質である関係上、アレルギー症状の発生も懸念されるもので十分注意して使用すべきであろう。

結

新Cephem系抗生物質 Cefmenoxime に関して、その試験管内抗菌力、水溶液の安定性の検討および化膿性中耳炎に対して局所的に応用した結果、つぎのとおり結論がえられた。

1) 試験管内抗菌力: Cefmenoxime の試験管内抗菌力は、寒天平板希釈法で各標準菌株に対してグラム陽性、陰性菌に強い抗菌力を示し broad spectrum であった。化膿性中耳炎の耳

論

漏分離 coagulase 陽性ブドウ球菌80株では、 $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に感受性が分布し、そのMICの peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ に認められた。病巣分離の *Escherichia coli*、*Proteus mirabilis* および *Klebsiella pneumoniae* などは $\leq 0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し、いずれも $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ にMICの peak が認められた。また、*Pseudomonas aeruginosa* は、 $6.25 \sim 50$

$\mu\text{g/ml}$ に分布し, $12.5\mu\text{g/ml}$ に M I C の peak がみられた.

2) 水溶液の安定性: Cefmenoxime 20mg/ml 水溶液の安定性は, 5°C , 37°C で12日間保存により色調, pH に変化なく, その抗菌力価は 5°C で 6 日, 37°C で 2 日間の変動が認められなかった.

3) 局所使用成績: Cefmenoxime 20 mg/

ml 点耳液を急性および慢性化膿性中耳炎33例に対して 4 ~ 22 日間にわたり点耳耳浴療法を行なった結果, 有効22例, やや有効 5 例および無効 6 例となり, その有効率は有効, やや有効例を合算すると27例81.8%の好成績がえられた.

なお, 本点耳液使用中に臨床的に副作用と思われる症状の発現はまったく認められなかった.

参 考 文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会総会. 新薬シンポジウム T-1551 (1979)
- 2) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における T-1551 に関する基礎的ならびに臨床的研究 Chemotherapy 28: S-6, 859~869, 1980.
- 3) 岩沢武彦: 新 aminoglycoside 系抗生物質 KW-1062 (Sagamicin) の試験管内抗菌力と化膿性中耳炎に対する局所的应用に関する検討. 耳鼻咽喉科展望 22: S-3, 1~14, 1979.
- 4) 岩沢武彦: 新 Cephalosprin 系抗生物質 Cefoperazone の試験管内抗菌力, 水溶液の安定性および化膿性中耳炎に対する局所的应用に関する検討. 耳鼻臨床 73: 9, 1481~1495, 1980.

原稿到着: 昭和57年5月24日 急載
別刷請求先: 岩沢武彦
〒064 札幌市中央区南1条西15
札幌通信病院耳鼻咽喉科