薬	物
---	---

Cefmenoxime (CMX) 耳用液の臨床的有用性

杉田 麟也¹⁾・河村 正三¹⁾・藤巻 豊¹⁾
田中 幹雄²⁾・渡辺 洋³⁾・和田 昌士⁴⁾
広田 佳治⁵⁾・出口 浩一⁶⁾

Clinical Efficacy of Cefmenoxime (CMX) Otic Solution

Rinya Sugita, Shozo Kawamura and Yutaka Fujimaki

(Juntendo University)

Mikio Tanaka

(Seibo Hospital)

Hiroshi Watanabe

(Taketani Hospital)

Masashi Wada

(Tokyo Rosai Hospital)

Keiji Hirota

(Yanagibashi Hospital)

Koichi Deguchi

(Tokyo Clinical Research Center)

CMX Otic Solution, an antibiotic preparation developed for topical application, was tested for its clinical efficacy and antibacterial activity in patients with external otitis and chronic otitis media. 1% CMX or 0.5% CMX, the pH of which was adjusted to 6.5, was applied to the external auditory meatus or tympanum for 10 minutes, twice a day.

The effectiveness rate of 1% CMX was 88.2% and that of 0.5% CMX was 65.4%. In 94.1% of patients receiving 1% CMX and in 65.4% of those receiving 0.5% CMX culture became negative. 1% CMX was significantly superior to 0.5% CMX against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. No serious side effects were observed. When 1% CMX was applied to the tympanum, the concentration of CMX in the serum 30 minutes later was 0.0125-0.02 µg/ml.

Topical 1% CMX Otic Solution is effective in the treatment of chronic otitis media and external otitis. Patients should be tested for hypersensitivity before administration of this preparation.

1) 順天堂大学耳鼻咽喉科

2) 江東病院 (現在聖母病院)

3) 武谷病院

4) 東京労災病院

5) 柳橋病院

6) 東京総合臨床検査センター

は じ め に

慢性中耳炎の保存的治療法は抗生物質の全身投与および局所投与（鼓室内注入）がある。日常的には局所投与法が実施されていることが多い。すなわち、抗生物質の全身投与では中耳腔への移行が悪いと考えられていること、全身投与は全身の常在細菌叢を乱すおそれがあること、あるいは Shock など重篤な副作用をさけたいという理由などから、手軽に高濃度の薬剤を病巣に入れることが出来る局所投与法がおこなわれている。

ところが、現在まで幅広く使用されてきた薬剤のうち、コリマイ F（コリスチン+フラジオマイシン）やカナマイシンはアミノ配糖体系薬剤であり、またアミノ配糖体系ではないがクロラムフェニコールも聴器毒性が指摘され¹⁾²⁾、既存の耳用抗生剤は安心して使用できるものが無くなってしまい日常診療で不便を強いられている。

Cefmenoxime (CMX) は Cephalosporin 系に属する新抗生物質でグラム陽性球菌をはじめグラム陰性桿菌および嫌気性菌に広範な抗菌力が認められている。CMX 耳用液は約 20 年ぶりに開発された耳局所治療用抗生剤である。

CMX 耳用液の有用性を検討する機会があったので使用経験を報告する。

対 象

原則として 16 才以上の慢性中耳炎、慢性中耳炎急性増悪例、急性中耳炎およびびまん性外耳炎患者のうち、セフェム系抗生物質にアレルギー

ーの既往歴のない患者を対象とした。また真珠腫性中耳炎症例は除外した。

方 法

1) 臨床的検討

CMX はセフェム系抗生剤であり、アレルギー反応が生ずる恐れがあるので、原則として過敏性テストを実施した。即ち、本剤または本剤を 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度に希釈調製した CMX を 2 ～ 3 滴、耳内に滴下、5 ～ 15 分間アレルギー反応の有無を観察した。

アレルギー反応の認められない患者に 1 % CMX (10,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$) あるいは 0.5 % CMX (5,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を通常 1 日 2 回、10 分間鼓室内へ注入し、臨床効果ならびに細菌学的効果を判定した。効果判定期間は最低 3 日間、最大 14 日間 CMX を使用したあととし、効果判定基準は主治医に一任した。

2) 耳漏内 CMX 濃度

鼓室内へ注入した CMX の経時的な残留量を測定した。炎症が強く、耳漏が多量に流出している症例を対象として、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に調製した

CMX を 10 分間鼓室内に注入しておき、一定時間後に新たに流出する耳漏を著者らが従来から実施している 6 mm 径の Paper Disk に吸着させ、耳漏内 CMX 濃度を測定した³⁾。

3) CMX の中耳粘膜から血中への移行

中耳粘膜から血中へ吸収され、体内を循環する CMX の量を測定した。1 % CMX を 10 分間鼓室内に注入しておき、その後十分に CMX 液を清拭除去し、一定時間後に採血、血清を分離し血清 CMX 濃度を測定した。

血清および耳漏内 CMX 濃度の測定は、検定菌として *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を、培地は D. S. T. Agar (Oxoid) を使用した。標準曲線の作製は血清は Moni-trol I。耳漏は 0.1 M リン酸 Buffer pH 7.0 を使用し、Bioassay Paper Disk 法によった。

なお、細菌検査、CMX 組織内濃度測定、最小発育阻止濃度測定は東京総合臨床検査センタ

一研究部で実施した。

臨床分離株に対する抗菌力測定は化学療法学

会標準法⁴⁾に従って実施した。

結

1) 臨床的検討

臨床的効果を判定しえた症例の一覧は表1のごとくであり、うちわけは0.5% CMX 投与群26名は著効9名、有効8名であり有効率65.4%であった。1% CMX 群は17名で、著効8名、有効7名で有効率88.2%であった(表2)。副作用は一例からも認められなかった。

主要な検出菌の最小発育阻止濃度 Minimum Inhibitory Concentration(MIC), は表3のごとくで、*Staphylococcus aureus* は0.78~3.13 μ g/ml の感性株と25 μ g/ml 以上の耐性株の2峰性で、*Pseudomonas aeruginosa* は全株12.5 μ g/ml 以上で100 μ g/ml 以上が38.9%を占めた。*Proteus mirabilis*, *P. inconstans* はそれぞれ1株が検出され、0.05 μ g/ml のMICであった。

細菌学的効果は、0.5%群が26名中17名(65.4%)、1%群は17名中16名(94.1%)で菌が消

果

失した(表4)。菌の種類別に菌消失率をもとめると、0.5%群は *S. aureus* 12株中7株(58.3%)、*P. aeruginosa* 11株中7株(63.6%)で0.5%群全体は30株中20株(66.7%)の消失率であった。

同様に1%群は *S. aureus* 8株中8株(100%)、*P. aeruginosa* 6株中6株(100%)で全体では24株中22株(91.7%)で菌が消失した(表5)。

2) 耳漏内CMX濃度

鼓室注入10分後のCMX濃度は表6のごとく40.63~50.00 μ g/ml、60分後は23.44~24.22 μ g/mlであり、耳漏によりCMXは経時的に稀釈されることがわかった。

3) CMXの中耳粘膜から血中への移行

10分間の鼓室注入後、30分値は3人で測定し0.0125~0.020 μ g/ml、60分値0.023 μ g/mlの血清濃度であった(表7)。

考

慢性中耳炎の主要な検出菌は、*Staphylococcus aureus* > *Pseudomonas aeruginosa* > *P. mirabilis* > *P. inconstans* であって、急性増悪期は*S. aureus* や *P. aeruginosa* が慢性期は *Proteus* 属の検出率が高くなる(杉田, 1977)⁵⁾。また嫌気性菌もしばしば検出され、真珠腫性中耳炎や肉芽で鼓室が充たされている例、術後再感染例は検出頻度が高い(Jokipii⁶⁾, 1977. Sugita et al^{7,8)} 1979, 1981)。

今回の順天堂大グループの検討は、主として Primary care hospital の例であり、急性増悪期の症例が主体をなしたためか *S. aureus* や *P. aeruginosa* が多く、本剤の有用性を問うに都合が良い症例であった。

CMXの標準菌株での抗菌力は、*S. aureus* 1.56~3.13 μ g/ml、*P. aeruginosa* 12.5~25

察

μ g/ml、*P. mirabilis* 0.006 μ g/ml、*P. inconstans* 0.0125 μ g/ml と報告されている⁹⁾。臨床分離株について岩沢¹⁰⁾ は *S. aureus* 0.39~6.25 μ g/ml、*P. aeruginosa* 6.25~50 μ g/ml と報告している。自験例では *S. aureus* の90%が0.78~3.13 μ g/ml、残りが25 μ g/ml 以上、*P. aeruginosa* の60%が12.5~50 μ g/ml、100 μ g/ml以上が40%を占めており同じ臨床分離株であっても、岩沢のを比較するとMIC値にかなりの差が認められる。標準分離株よりも臨床分離株の方が耐性の度合いが進行するのは一般的であるが、本剤も例外ではない。

MICの面から臨床効果が危ぶまれる菌は *P. aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans* と一部の *S. aureus* の場合である。なお、MICは10⁶ CFU/ml が標準とされているが、耳漏

表 1. 0.5 % CMX 耳用液臨床症例・一覧表

No	患 者 名	年 令・性 別	診 断 名	重 症 度	検 出 菌	投与期間(日)	臨床 効 果	細菌学的 効 果	安 全 性	有 用 性
1		31才・女	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	軽	<i>Staphylococcus aureus</i> (++) <i>Streptococcus agalactiae</i> (++)	4	著 効	消 失	副作用なし	極めて有用
2		8才・男	慢性化膿性中耳炎	中	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++) <i>Staphylococcus aureus</i> (+)	15	無 効	菌 交 代	副作用なし	有用性なし
3		7才・男	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)	21	有 効	消 失	副作用なし	有 用
4		42才・男	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)	7	著 効	消 失	副作用なし	極めて有用
5		42才・男	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+)	7	著 効	消 失	副作用なし	極めて有用
6		45才・男	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Staphylococcus aureus</i> (++)	9	著 効	消 失	副作用なし	有 用
7		65才・女	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)	10	やや有効	不 明	副作用なし	やや有用
8		49才・女	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	軽	<i>Staphylococcus aureus</i> (++)	19	やや有効	不 明	副作用なし	やや有用
9		6才・女	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	軽	<i>Staphylococcus aureus</i> (++)	8	やや有効	不 変	副作用なし	有用性なし
10		57才・男	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	軽	<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (++) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+)	6	著 効	消 失	副作用なし	極めて有用
11		41才・男	慢性化膿性中耳炎急性増悪症 急性びまん性外耳炎	中	<i>Staphylococcus aureus</i> (++)	6	著 効	消 失	副作用なし	極めて有用
12		50才・女	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)	8	無 効	不 明	副作用なし	どちらともいえない
13		54才・女	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Staphylococcus aureus</i> (++)	12	有 効	消 失	副作用なし	有 用
14		46才・男	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)	17	有 効	消 失	副作用なし	有 用
15		65才・女	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Staphylococcus aureus</i> (++)	11	有 効	消 失	副作用なし	有 用
16		17才・男	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)	7	無 効	不 変	副作用なし	どちらともいえない
17		36才・女	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Staphylococcus aureus</i> (++)	7	やや有効	不 明	副作用なし	どちらともいえない
18		54才・男	急性化膿性中耳炎	軽	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)	6	有 効	消 失	副作用なし	有 用
19		44才・男	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	軽	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (+)	7	やや有効	不 明	副作用なし	どちらともいえない
20		47才・女	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	7	著 効	消 失	副作用なし	極めて有用
21		20才・女	急性びまん性外耳炎	軽	<i>Staphylococcus aureus</i> (++)	5	無 効	不 明	副作用なし	どちらともいえない
22		32才・男	慢性化膿性中耳炎	中	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (+)	6	著 効	消 失	副作用なし	極めて有用
23		77才・男	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	軽	<i>Corynebacterium sp.</i> (+)	3	有 効	消 失	副作用なし	有 用
24		51才・男	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)	10	著 効	消 失	副作用なし	有 用
25		33才・男	慢性化膿性中耳炎	中	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (+) <i>Corynebacterium sp.</i> (+)	17	有 効	消 失	副作用なし	有 用
26		61才・男	慢性化膿性中耳炎	重	<i>Staphylococcus aureus</i> (++)	12	有 効	消 失	副作用なし	有 用

1 % CMX 耳用液臨床症例 - 覧表

No	患者名	年齢, 性別	診断名	重症度	検出菌	投与期間(日)	臨床効果	細菌学的効果	安全性	有用性
1	[患者名隠蔽]	51才・女	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Staphylococcus aureus</i> (++)	8	著効	消失	副作用なし	極めて有用
2		56才・女	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	軽	<i>Staphylococcus aureus</i> (++)	5	著効	消失	副作用なし	極めて有用
3		40才・男	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	軽	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (+)	7	著効	消失	副作用なし	極めて有用
4		29才・女	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	軽	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	有効	消失	副作用なし	有用
5		33才・男	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	6	著効	消失	副作用なし	極めて有用
6		46才・女	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>E. coli</i> (++) <i>Enterobacter aerogenes</i> (+) <i>Peptococcus prevotii</i> (+)	7	著効	消失	副作用なし	極めて有用
7		46才・男	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	8	著効	消失	副作用なし	極めて有用
8		42才・男	急性化膿性中耳炎 急性びまん性外耳炎	重	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++) <i>Streptococcus pyogenes</i> (+)	8	著効	消失	副作用なし	極めて有用
9		52才・男	急性びまん性外耳炎	中	<i>Staphylococcus aureus</i> (++) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)	14	やや有効	消失	副作用なし	やや有用
10		58才・女	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Proteus inconstans</i> (++) <i>Peptococcus prevotii</i> (++)	3	やや有効	不明	副作用なし	どちらともいえない
11		39才・女	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	軽	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (+)	14	有効	消失	副作用なし	有用
12		79才・女	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	軽	<i>Staphylococcus aureus</i> (++)	14	有効	消失	副作用なし	有用
13		29才・女	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Proteus mirabilis</i> (++) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)	14	有効	消失	副作用なし	有用
14		50才・女	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++) <i>Staphylococcus aureus</i> (++)	14	有効	消失	副作用なし	有用
15		47才・男	急性びまん性外耳炎	中	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)	14	有効	消失	副作用なし	有用
16		63才・男	慢性化膿性中耳炎	軽	<i>Staphylococcus aureus</i> (++)	11	有効	消失	副作用なし	有用
17		65才・男	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	中	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)	15	著効	消失	副作用なし	極めて有用

表 2 0.5%と1.0%CMX耳用液での臨床効果

CMX濃度	著 効	有 効	やや有効	無 効	計	有 効 率 (%)	U 検 定
0.5%	9	8	5	4	26	65.4 (17/26)	$Z_0=1.4473$
1.0%	8	7	2	0	17	88.2 (15/17)	$P_0=0.0739$ (片側) 0.1478 (両側)

表 3 主な検出菌のMICの分布

(接種菌量: 10^8 /ml)

表 4 細菌学的効果

CMX濃度	消 失	一部消失	不 変	菌交代	不 明	計	菌 消 失 率
0.5%	17	0	2	1	6	26	65.4% (17/26)
1.0%	16	0	0	0	1	17	94.1% (16/17)

↑
 $\chi^2_0=3.2812$
 $P_0=0.0701$

表5 検出菌別にみた細菌学的効果

	0.5% CMX				1% CMX			
	消失	交代	存続	不明	消失	交代	存続	不明
S. aureus	7株	1	1	3	8	0	0	0
P. aeruginosa	7	1	1	2	6	0	0	0
S. epidermidis	2	0	0	1	2	0	0	0
Proteus 属	0	0	0	0	1	0	0	1
Ach. Xylosoxidans	1	0	0	0	0	0	0	0
Corynebacterium	2	0	0	0	0	0	0	0
そ の 他	1	0	0	0	5	0	0	1
合 計	20株 (66.7%)	2	2	6	22 (91.7%)	0	0	2

表6 鼓室内注入後のCMX濃度の経時的变化
(100 µg/ml CMX, 10分間鼓室内注入による)

症 例	分泌物性状	CMX濃度 (µg/ml)	
		10min.	60min.
Y. T. 41 ♀	膿性, 拍動性	50.00	—
Y. T. 33 ♂	膿性, 拍動性	—	23.44
S. K. 46 ♂	膿性, 拍動性	46.88	—
M. H. 51 ♀	膿性, 拍動性	40.63	24.22

中の細菌数は 10^{7-9} CFU/ml¹¹⁾ であり, 薬剤と菌の関係によっては菌数により感受性検査結果が著しくちがうこともあるので, 慢性中耳炎の場合は 10^8 CFU/ml のMICを参考とすることが好ましい。

耳漏のpHは, 急性増悪期 5.5~6.5の酸性にあり, 慢性期はアルカリ性になる¹²⁾。本剤はpH 6.5の弱酸性にある。耳漏のpHと局所治療剤のpHの関係をみた報告はなく, 今後検討すべき課題である。

本剤の臨床効果は 0.5%液・65.4%, 1%液・88.2%で1%CMX液の方が有効率が高く, 統計学的に片側検定ながら10%危険率で1%液の方がすぐれている傾向がある。細菌学的効果は菌消失率が 0.5%液・65.4%, 1%液・94.1

表7 1%CMX液鼓室内注入による血清濃度

症 例	中耳粘膜性状	血清CMX濃度 (µg/ml)	
		30min.	60min.
K. Y. 46 ♀	発赤, 腫脹	0.017	—
Y. T. 56 ♀	発赤	—	0.023
S. K. 46 ♂	発赤, 腫脹	0.020	—
T. S. 42 ♂	発赤, 腫脹	0.0125	—

%であり χ^2 検定で1%液の方がすぐれている傾向が認められた。菌種別には S. aureus と P. aeruginosa 消失率に著明な差があり, これが1%液と 0.5%液の間の有効率に差が生じた原因である。慢性中耳炎を内服薬で治療した有効率は大体40%内外であり, それと比較すると本剤の有効率は高い。臨床的には1%液の方が0.5%液よりも有用と考える。

副作用であるが, CMXはセフェム系抗生剤であり, Shockなどの副作用が心配されたが, 今回の検討では1例もそのような例は認められず, 安心して使用できた。しかし, 著者らの成績のごとく中耳粘膜から血中に吸収されるので, 本剤使用にあたりペニシリンやセフェム系抗生剤に対するアレルギーの有無の聴取, CMX点耳等による過敏性テストを実施することが

望ましい。

ま と め

耳疾患の局所治療用に開発された Cefmenoxime (CMX) 耳用液の有用性を検討した。

1) 慢性中耳炎の主要な原因菌である *S. aureus* の MIC は $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の感性株と $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株 (10%) が認められ, *P. aeruginosa* は全株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上で, そのうち $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は 38.9% を占めた。

2) 1% CMX ($10,000 \mu\text{g/ml}$) 液の有効率は 88.2%, 0.5% CMX ($5,000 \mu\text{g/ml}$) 液は 65.4% であり, 細菌学的効果は 1% 液が 94.1%, 0.5% 液・65.4% の菌消失率であった。1% 液と 0.5% 液の間には *S. aureus* と *P. aeruginosa* の消失率に著明な差を認め, 1% 液の方が良かった。

3) 1% CMX を 10 分間鼓室内注入し, その後の血清濃度を測定すると, 30 分後は $0.0125 \sim 0.020 \mu\text{g/ml}$ であった。

4) CMX 耳用液は慢性中耳炎の局所治療剤として有用と考えるが, 使用に際して本剤に対する過敏性のテストを実施することが望ましい。

参 考 文 献

- 1) 野村恭也: 点耳性難聴について. 耳展 18: 541~546, 1975.
- 2) Morizono T. & Johnstone B.M.: Ototoxicity of Chloramphenicol Ear Drop with Propylene Glycol as Solvent. Medical J. of Australia 18: 634~638, 1975.
- 3) 杉田麟也ほか: セフェム系抗生物質の中耳炎耳漏内濃度と臨床効果について. 耳臨 75: 1571~1584, 1982.
- 4) 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.
- 5) 杉田麟也: 慢性中耳炎の細菌学的研究. 日耳鼻 80: 907~917, 1977.
- 6) Jokipii A.M.M. et al: Anaerobic Bacteria in Chronic Otitis Media. Arch Otolaryngol. 103: 278~280, 1977.
- 7) 杉田麟也, 河村正三ほか: 慢性中耳炎と嫌気性菌. 耳臨 72: 379~385, 1979.
- 8) Sugita R, Kawamura S. et al: Studies on Anaerobic Bacteria in Chronic Otitis Media, Laryngoscope. 91: 816~821, 1981.
- 9) 西野武志ほか: Cefmenoxime (SCE-1365) に関する細菌学的評価. Chemotherapy 29 (S-1): 57~88, 1981.
- 10) 岩沢武彦: 新 Cephem 系抗生物質 Cefmenoxime の試験管内抗菌力, 水溶性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. 耳臨 76: 99~114, 1983.
- 11) 杉田麟也: 慢性中耳炎検出菌と接種菌量による薬剤感受性の変化. 日耳鼻 81: 899~906, 1978.
- 12) 村上 徹: 耳漏における細菌種並びに Bacteriophage についての研究. 大日耳鼻 42: 1266~1292, 1936.

原稿到着: 昭和58年6月17日

別刷請求先: 杉田麟也

〒113 東京都文京区本郷3-13

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室