

# 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

札幌通信病院耳鼻咽喉科

岩 沢 武 彦

## 緒 言

急性および慢性化膿性中耳炎の耳漏分離菌は、急性中耳炎の場合、*S.aureus*, *S.pneumoniae*などのグラム陽性球菌や*H.influenzae*などが比較的多く検出されている。他方、慢性中耳炎の場合は、*S.aureus* が最も多く、*P.aeruginosa*, *Proteus* sp, *Serratia* やブドウ糖非醗酵菌、嫌気性菌および真菌などが単独もしくは複数菌感染で分離される機会が多い。

Cefmenoxime (CMX) は、武田薬品中央研究所で、従来のCEPs系抗生物質よりグラム陰性菌や嫌気性菌に抗菌力が優れ、また $\beta$ -lactamaseに対して安定性が高く、既知CEPs耐性菌に対しても強い抗菌力を有する新CEPs系抗生物質として開発された。<sup>1) 2)</sup>

著者は、今回、新CEPs系抗生物質Cefmenoximeについて、その試験管内抗菌力、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。

## 試験管内抗菌力

1) 実験方法：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各細菌に対する最小発育阻止濃度Minimal inhibitory concentration (MIC) を測定した。

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株と病巣分離のcoagulase陽性ブドウ球菌、*E.coli*, *K.pneumon-*

*iae*, *P.mirabilis*および*P.aeruginosa*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°Cの孵卵器内で18時間増菌培養を行い、 $10^6$  cells/ml 1白金耳量を前記の試験培地に画線塗抹し、37°C 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。

2) 実験成績：各標準菌株に対するCMXの抗菌力試験の成績は、*S.aureus*が $0.78\sim 1.56\mu\text{g/ml}$ 、*S.pyogenes*および*S.pneumoniae*は、 $\leq 0.1\mu\text{g/ml}$ のMICを示した。*E.coli*, *P.mirabilis*および*K.pneumoniae*は $\leq 0.1\sim 0.2\mu\text{g/ml}$ のMICであり、*P.aeruginosa*は、 $12.5\sim 25\mu\text{g/ml}$ のMICであった。

病巣分離菌のcoagulase陽性ブドウ球菌80株に対する抗菌力は、 $0.39\sim 6.25\mu\text{g/ml}$ に感受性が分布しており、とくに $1.56\mu\text{g/ml}$ にMICのpeakが認められ、 $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株はみられなかった。CMXは、他のCET, CER, CTZおよびCEPRなどの比較CEPs系より抗菌力は弱かったが、その他のCEPs系抗生物質と同等もしくは抗菌力が優っていた。CMXとCEPs系以外の他既知抗生物質との比較では、CMXと同等もしくは抗菌力が優れていた。

病巣分離の*E.coli* 25株に対する抗菌力は、 $\leq 0.2\sim 0.78\mu\text{g/ml}$ に感受性が分布し、 $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$ にMICのpeakが認められた。

病巣分離のP.mirabilis24株に対するCMXの抗菌力は、 $\leq 0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ にMICの分布がみられ、 $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ にMICのpeakが認められ、他のCEPs系抗生物質よりCMXの抗菌力が上廻っていた。

病巣分離のP.aeruginosa60株に対するCMXの抗菌力は、 $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の比較的高いMICのpeakが認められ、AGs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れていた。

#### Cefmenoximeの水溶液の安定性

新cephem系抗生物質CMX水溶液の安定性について検討を行った。

1) 実験方法：CMXの安定性に関しては、CMX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℃(永庫)および37℃(孵卵器)の状態に保存し、24時間ごとに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。

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

2) 実験成績：CMX20mg/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、CMX水溶液は12日間にわたり5℃および37℃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。

CMX水溶液の抗菌力の変動は、5℃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MIC値の上昇傾向がみられた。また、37℃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MIC値の急激な上昇がみられ始め、抗菌力価が著しく低下した。

#### 化膿性中耳炎に対する局所的応用

急性および慢性化膿性中耳炎に対して新cephem系抗生物質CMXを局所的応用を行い、その臨床治療成績を検討した。

1) 使用対象：CMX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CMX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療法の適応症例のみに使用した。

2) 使用方法：CMX点耳液の化膿性中耳炎に対する使用法は、CMX20mg/mlの含有割合で滅菌蒸留水で溶解調整を行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CMX20mg/ml点耳液を約0.5ml滴下し、約10分間以上耳浴を行い、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側は、あらかじめ鼓膜切開を行って排膿を計り、鼓膜の小穿孔例ではCMX点耳液を注射器で経鼓膜的に鼓室内に注入を行うか、あるいはポリツエル氏ゴム球で鼓室内に軽く圧迫流入させて耳浴を行った。

3) 治療効果の判定基準：CMX20mg/ml点耳液による局所的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、菌培養検査の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。

CMX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(+)

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、CMX点耳液による治療開始1週間以内に解熱、耳痛、耳漏、耳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、治療開始後、2週間以内に耳漏消失、菌培養陰性化、鼓膜の穿孔が縮小もしくは閉鎖し、鼓室粘膜の浮腫、肥厚、肉芽組織が消退したものを有効Good(+),同様状態が3週間以内に消退改善したものをやや有効Fair(+),それ以上CMX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。

4) 臨床治療成績：急性および慢性化膿性中耳炎に対するCMX点耳液による局所的応用は、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、つぎのとおり治療成績がえられた。

i) 急性化膿性中耳炎：CMX点耳液を本疾患19例に対して局所応用を行った結果、CMX点耳液による耳浴は4~16日間行い平均3日間で耳痛軽快、耳漏、耳閉塞感、鼓膜膨隆などの主要症状は消失し、菌培養が陰性化した。有効症例は、平均5日で自覚症状がまったく軽快、外耳道内は乾燥し、耳漏分離菌は、単独感染が*S.aureus*(MIC:0.78~1.56 $\mu$ g/ml)2株、*S.epidermidis*(MIC:3.13 $\mu$ g/ml)1株、*S.pyogenes*(MIC: $\leq$ 0.1 $\mu$ g/ml)3株、*S.marcescens*(MIC:1.56 $\mu$ g/ml)、*Corynebacterium*1株および複数菌感染は*S.pyogenes*(MIC: $\leq$ 0.1 $\mu$ g/ml)と*H.influenzae*(MIC: $\leq$ 0.1 $\mu$ 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。

本疾患19例に対するCMX点耳液の治療効果は、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。

ii) 慢性化膿性中耳炎：CMX点耳液を本疾患14例に対して局所的に使用した結果、CMX点耳浴有効例で平均6日間で耳漏消失、耳閉塞感、難聴などの自覚症状は軽快し、外耳道お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し、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、肉芽組織などは消退して耳内所見の改善をえた。本症の耳漏分離菌は、単独感染で*S.aureus*(MIC:0.39~3.13 $\mu$ g/ml)3株、*S.epidermidis*(MIC:0.78~1.56 $\mu$ g/ml)2株、*P.mirabilis*(MIC:0.2 $\mu$ g/ml)1株、*P.aeruginosa*(MIC:6.25~12.5 $\mu$ g/ml)1株を検出した。また、複数菌感染では、*S.epidermidis*(MIC:3.13 $\mu$ g/ml)と*Corynebacterium*2例、*P.aeruginosa*(MIC:6.25 $\mu$ g/ml)と*K.pneumoniae*(MIC:0.39 $\mu$ g/ml)1例、*P.aeruginosa*(MIC:50 $\mu$ g/ml)と*S.marcescens*(MIC:3.13 $\mu$ g/ml)1例、*Providencia*と*Corynebacterium*1例、*P.mirabilis*(MIC:0.2 $\mu$ g/ml)と*Corynebacterium*1例を分離した。

CMX点耳液による本症の治療効果は、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CMX点耳液による臨床治療効果は、有効22例、やや有効5例および無効6例となり、CMX点耳液の有効率は27例81.8%となった。

CMX点耳液による臨床治療効果と耳漏分離菌のMIC値とは、両者間におおむね相関関係が認められた。

### 結 論

新cephem系抗生物質CMXについて、その試験管内抗菌力、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を検討した結果、つぎのとおり結論がえられた。

1) 試験管内抗菌力：CMX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。病巣分離のcoagulase陽性ブドウ球菌80株では、0.39~6.25 $\mu$ g/mlの範囲内に感受性分布がみられ、1.56 $\mu$ g/mlにMICのpeakが認められた。病巣分離のE.coli, P.mirabilisおよびK.pneumoniaeなどは $\leq$ 0.2~0.78 $\mu$ g/mlに分布し、いずれも $\leq$ 0.2 $\mu$ g/mlにMICのpeakを認めた。P.aeruginosaは、6.25~50 $\mu$ g/mlに分布し、12.5 $\mu$ g/mlにMICのpeakがみられた。

2) 水溶液の安定性：CMX20mg/ml水溶液の安定性は、5 $^{\circ}$ C、37 $^{\circ}$ 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 $^{\circ}$ Cで6日、37 $^{\circ}$ Cで2日間は変動は認められなかった。

3) 局所使用成績：CMX20mg/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、臨床的に副作用と考えられる症状の発現は認められなかった。

### 参 考 文 献

- 1) 第28回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムII SCE-1365. Chemotherapy 29, 1, 88~95, 1981
- 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。Chemotherapy 29, S-1, 971~984, 1981

---

### 質 疑 応 答

質問 大堀八洲一（鹿児島大学）

急性中耳炎の場合、点耳後逆通気などの特別の処置を行ったか否か。

応答 岩沢武彦（札幌通信）

鼓膜小穿孔例では、逆通気できる注射鈍針で鼓室内に注入している。