

CMX耳用液の基礎的・臨床的検討

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：大山 勝教授）

橋本 真実・勝田 兼司・昇 卓夫・山本 誠

深水 浩三・島 哲也・花田 武浩・大山 勝

I. 緒 言

Cefmenoxime(以下CMX)は武田薬品中央研究所で合成された第3世代セフェム系抗生物質であり、グラム陽性菌をはじめグラム陰性菌および嫌気性菌に広範な抗菌力を有している。^{1) 2) 3)}今回、われわれは本剤の耳用液を化膿性中耳炎に対して臨床試用する機会を得た。その結果、かなりみるべき効果が得られたので、その臨床成績を中心に、安全性についての基礎的検討を加えて報告する。

II. 臨床的研究

1. 対象および方法

対象症例は昭和57年9月から昭和57年11月に当科にて治療を行った化膿性中耳炎18例である。用法・用量は、用時溶解して調整した0.5%、1%の各CMX耳用液を無作為に選択し、1回0.3~0.5mlを1日朝夕2回の10分間局所投与を行った。投与期間は14日以内を一応の目安とした。

効果判定は投与後14日目を最終判定日と定め、まず、治療期間中の自他覚的症状の推移により、臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。さらに、東京総合臨床検査センターにて実施した投与前後の細菌検査結果より、細菌学的効果を消失、一部消失、不変、菌交代、不明の5段階で判定した。

以上の判定結果を総合し、かつ安全性を考慮して、極めて有用、有用、やや有用、どちらともいえない、有用性なしの5段階で有用性についての評価を行った。

2. 研究成績

18例の内訳は、急性化膿性中耳炎5例、慢性化膿性中耳炎13例であり、0.5%CMX群、1%CMX群ともに9例ずつであった。

まず、臨床経過からの効果判定結果は、0.5%CMX耳用液で著効3例、有効4例、やや有効1例、無効1例、1%CMX耳用液で著効2例、有効6例、やや有効1例との結果であった。著効、有効例を合わせた有効率は合計83.3%と、従来の経口抗生剤をはるかに凌ぐ成績が得られた。細菌学的にも、0.5%CMX耳用液群で不変2例を認めた他は、全例が消失し88.9%と高い菌消失率が得られた。

これらの結果を検出菌別に検討してみると(表1)、特にグラム陰性菌単独感染例6例とグラム陰性菌および嫌気性菌を主体とする混合感染例5例の計9例のうち、*Pseudomonas aeruginosa*による無効例1例の他は全て細菌消失が認められた。この結果は、グラム陽性菌における細菌消失率88.9%をも含めて、本剤の幅広い抗菌スペクトラムを臨床的に裏付けるものである。また、本耳用液使用前に他の経口あるいは点耳等による抗生剤、抗菌剤を使用し、いずれも無効の難治性ないしは遷延例であった症例が、今回の症例の半数を占める9例含まれていた。これらの多くはグラム陰性菌単独症例や混合感染症例であり、100%の有効結果を示した。

検出された菌種はStaphylococcus aureusが8株ともっとも多く、続いてProteus spp. 6株、Pseudomonas aeruginosa 3株、Anaerobes 3株であった。これらのMIC測定

結果をみても、CMXは*Staphylococcus aureus*に対して 10^8 cells/mlで $>100\mu\text{g/ml}$ を示した1株を除いては、 $0.39\sim 50\mu\text{g/ml}$ の安定したMICを示した。*Proteus spp.*については全株が $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$ のMICであり、全例が混合感染症例での検出結果であった。*Pseudomonas aeruginosa*についても、 10^8 cells/mlで $>100\mu\text{g/ml}$ のMIC 2株、 $100\mu\text{g/ml}$ のMIC 1株であったが、 10^6 cells/mlでは、 $50\sim 100\mu\text{g/ml}$ のMICを示した。この結果は、高濃度の薬剤曝露をもたらす局所療法においては、本株も十分に治療効果が期待できる可能性が示され、事実、今回の3株のうち2株が有効以上の効果判定と細菌消失が認められた。また、混合感染症例で検出されたAerobesについても、CMXは $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$ のMIC 2株、 $1.56\mu\text{g/ml}$ のMIC 1株と高感受性を示した。

一方、耳科用外用液剤として広く使用されているFRMは、*Staphylococcus aureus* 6株、*Proteus spp.* 5株、Anaerobes 3株、*Pseudomonas aeruginosa* 1株のいずれも、 10^6 cells/mlにおいてさえ $>100\mu\text{g/ml}$ のMICを示し、CMXとの間に著しい差が認められた。

以上の臨床効果、細菌学的効果を総合的に評価した有用性判定は、0.5CMX耳用液で極めて有用4例、有用3例、やや有用1例、有用性なし1例、1%CMX耳用液で極めて有用2例、有用7例との結果となった。全症例ともに副作用は全くみられず、0.5%CMX耳用液で77.8%、1%CMX耳用液で100%、合計88.9%と極めて高い有用性が認められた。

III. 基礎的研究

II.に述べた臨床的検討に加え、CMX耳用液の内耳に対する安全性について、蝸電図と走査電顕(SEM)を用いて機能と形態の両面から検討した。

1. 対象および方法

研究対象にはPreyer耳介反射正常のモルモ

ットを用い、1%CMX局所投与群8匹に対し、コントロールとして生理食塩水投与群3匹の他、Gentamicin(以下GEM)投与群8匹を2つの対照群として比較検討した。

まず、ケタラール麻酔下にモルモットの中耳骨胞を耳後部より開放し、直径2mmのチューブを挿入固定し、一次的に縫合閉鎖の上、1%CMX0.2ml(2mg)を10日間連日投与、GEM0.2ml(8mg)、生理食塩水0.2mlについては3日間の投与を行った。そして、投与前後の蝸電図所見と、投与後の蝸牛SEM像を検索した。

2. 研究成績

蝸電図所見を図1に示した。GEM群は僅か3日後の測定であるにもかかわらず、AP(Action Potential)とCM(Cochlear MicropHonics)ともに各々24.3dB(55.7dB→80dB)23.4dB(73.6dB→97dB)と大きな平均閾値の上昇がみられた。それに対し、1%CMX群では10日間投与後、なお各々の閾値上昇は軽度のものであり、投与前後の閾値変化についてGEM群との間に明らかな有意差($P < 0.01$)を認めた。

一方、形態学的所見ではGEM群のほとんどすべての例で、その蝸牛感覚受容細胞のSEM像は、基底回転を中心にDeiterus細胞形質膜の膨化や破裂等の所見を呈するものの他に、外有毛細胞の癒合、バルーン状の変化、時には配列の乱れや消失などの所見が観察された。それに対して、1%CMX群におけるSEM像はコントロールとした生食群と同様、基底回転その他どの回転においても感覚毛の配列は整然とし、支持細胞にも何ら特異的な変化は認められなかった。

IV. 考 按

化膿性中耳炎に対する化学療法として、耳用液による局所療法は容易に行え、しかも効果の期待できる治療法の一つといえる。しかし、その高い必要性にもかかわらず最近10数

年間新しい耳科用外用液剤の開発はなされていない。その原因の一つとして、従来の薬剤による内耳毒性が次第に明らかにされてきたことがあげられる。すなわち、フラジオマイシン、クロラムフェニコール、カナマイシン等の溶液について、基礎的ないしは臨床的にいくつかの報告がなされてきた。^{4) 5) 6) 7) 8) 9)}

こうした背景のもとで最近ようやく新しい薬剤による局所的応用の可能性を追求した試みの報告が散見されるようになった。しかし、岩沢のSiseptinについての報告にもみられるように、副作用に関しては依然、慎重な投与態度の必要性が求められている。

Cefmenoximeは新しく開発された第3世代セフェム系抗生物質であり、グラム陽性、陰性菌から嫌気性菌に到る幅広い抗菌力を有している。注射液としては、すでに臨床的にもその有用性は高い評価を得ているが、今回その耳用液が開発され、われわれも18例の化膿性中耳炎に対して局所投与を行った。

その結果は0.5%と1%のCMX耳用液合計の有効率83.3%、細菌消失率88.9%、有用率88.9%、特に1%CMX耳用液に限ると有効率88.9%、細菌消失率100%、有用率100%と卓越した臨床効果を上げた。今回の症例について特筆すべきことは、他剤無効の難治例あるいは遷延例が半数を占めていたことであるが、これらの症例は100%の有効性と細菌消失を認めた。検出菌種も多岐にわたっており、MIC測定結果も一般臨床で局所療法剤として広く使用されているFRMを凌ぐ成績が示された。こうした臨床的、細菌学的検索結果は、本剤の有している幅広い抗菌スペクトラムが、耳用液という局所剤の形を用いた実地臨床の場において、実証されたものと考えられる。

症例数が少ないため0.5%と1%CMX耳用液との濃度別間の比較は必ずしも容易ではないが、症状改善の推移に注目すると、0.5%CMX群で改善の遷延例やリバウンドする例が認め

られており、総合的に1%CMX耳用液の方がよりよい成績を示しているように思われた。

一方、モルモットを用いた基礎的実験成績でも蝸電図のならばに走査電顕的には、CMXはGEMにみられるような著しい傷害像は全く認められなかった。すなわち、機能と超微形態の両面よりCMX耳用液の内耳毒性の可能性はないと判断される結果が得られた。

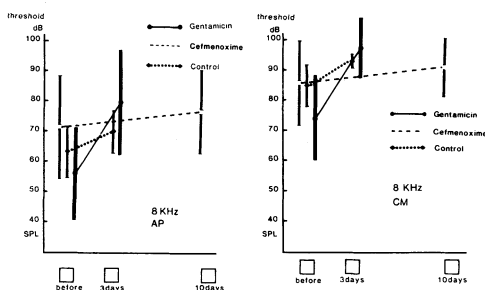
以上の臨床的、基礎的な検索成績から、本剤は耳用局所治療剤として今後大いに期待し得るものと思われた。

表1 検出菌別臨床効果

菌名	著効	有効	やや有効	無効
G (+)	Staphylococcus aureus	○	○●●●●●	○**
	Staphylococcus epidermidis		○●	
G (-)	Pseudomonas aeruginosa		○*	○**
	Acinetobacter calcoaceticus	○*		
	Enterobacter cloacae			●
混合感染	Proteus mirabilis		○	
	Proteus inconstans			
	Bacteroides melaninogenicus			
	Proteus rettgeri	○		
	Staphylococcus aureus			
	Proteus morganii	●*		
	Bacteroides melaninogenicus			
	Proteus vulgaris		●*	
	Peptostreptococcus anaerobius			
	Proteus inconstans	●*		
Pseudomonas aeruginosa				

○ 0.5%CMX ● 1%CMX
 * 他剤無効例 ** 細菌不変(他は消失)

図1 GM群, CMX群, 生食群の閾値の変化を示す。



参 考 文 献

- 1) 西野武志他：Cefmenoxime(SCE-1365)に関する細菌学的評価, Chemotherapy 29(S-1) : 57, 1981
- 2) 土屋皖治他：Cefmenoxime(SCE-1365)新広域Cephalospolin, のin vitro およびin vivo 抗菌作用について, Chemotherapy 29(S-1) : 96, 1981
- 3) 小林とみ子他：Cefmenoxime(SCE-1365)の嫌気性菌に対するin vitro 抗菌作用について, Chemotherapy 29(S-1) : 42, 1981
- 4) 野村恭也：点耳性難聴, 蝸牛窓 : 18~97, 1982
- 5) 中井義明他：鼓室内薬剤による内耳障害, Audiology Japan 17 : 190~197, 1974
- 6) 志多 亨：薬液の鼓室腔内滴下と蝸牛障害—聴覚電気生理学的研究から—, 耳喉 51 : 867~873, 1979
- 7) 畑中美枝子他：点耳薬投与時のモルモットの中耳腔のSEM像, 内耳生化学 9 : 3~5, 1978
- 8) 野村恭也：点耳薬難聴について, 耳展 18 : 541~546, 1975
- 9) 川畑武裕：フラジオマイシン点耳液による難聴症例, 日耳鼻 82 : 512, 1979
- 10) 岩沢武彦：新抗生物質Sisomicinの試験管内抗菌力, 水溶液の安定性と化膿性中耳炎に対する局所的応用に関する検討, 耳鼻臨床, 75 : 825~840, 1982