

## SENSITIVITY OF CMX TO STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND PSEUDOMONAS AERUGINOSA DETECTED FROM PURULENT OTITIS MEDIA AND DIFFUSE EXTERNAL OTITIS

Koichi Deguchi

Section of Studies Tokyo Clinical Research Center

### CONCLUSION

1% Ccfmenoxime (CMX) Otological Solution was administered to 302 patients with purulent otitis media and acute diffuse otitis externa in open study fashion, and to 216 patients with purulent otitis media in double masked condition.

From among the total of 518 cases various bacteria were detected, except 22 of negative detection after incubation and 3 of impossible determination. The main bacteria detected from the above 493 cases were *S. aureus* (242 strains = 49.1%), *P. aeruginosa* (105 strains = 21.3%), *S. epidermidis* (67 strains = 13.6%), *Prot. spp* (indole positive) (31 strains = 6.3%) and *P. mirabilis* (24 strains = 4.9%) as well as anaerobic bacteria (26 strains = 5.3%).

The sensitivity of CMX to the most frequently detected bacteria, *S. aureus* and *P. aeruginosa* was evaluated and summarized as follows:

1) MIC<sub>50</sub> of CMX against *S. aureus* is inferior to that of CEZ by 2 grade dilution, but its MIC<sub>80</sub> and MIC<sub>90</sub> are almost equivalent to those of CEZ. Furthermore, only 2 strains out of 242 showed the value of MIC > 800 µg/ml at the level of 10<sup>8</sup> CFU/ml.

These results proved that there existed relatively few CMX highly resistant strains, while more than 20% strains are said to resist Cephems.

- 2) MIC<sub>50</sub> of CMX against *P. aeruginosa* at the level of 10<sup>8</sup> CFU/ml was 100 µg/ml, MIC<sub>80</sub> was 400 µg/ml and MIC<sub>90</sub> was 800 µg/ml, and at the level of 10<sup>6</sup> CFU/ml, 2 grade lower values were obtained, but its anti-bacterial effect did not seem to be strong. However, the strains which showed higher MIC of > 800 µg/ml were rather few, that is, only 8 out of 105 (7.6%).
- 3) Since the active concentration of CMX in the tympanum about one hour after its administration was esteemed to be 2,000–3,000 µg/ml, it could be presumed that the bacteria detected from the middle ear secretion which showed MIC ≤ 800 µg/ml were eradicable and that the MIC value and bactericidal effect was more highly correlated at the level of 10<sup>8</sup> CFU/ml rather than at the level of 10<sup>6</sup> CFU/ml.
- 4) The main ingredient of CMX Otological Solution, CMX has a broad anti-bacterial spectrum, and even *S. aureus* or *P. aeruginosa* which resists CMX could be eradicated by the highly con-

centrated agent by means of topical administration, and furthermore, its mode of action or mechanism is selective toxicity to bacteria, while its otic toxicity is considered to be rela-

tively weak. From clinical bacteriological standpoint, therefore, CMX Ot-topical Solution is considered to be a remarkably useful preparation for topical otic use.

## 化膿性中耳炎、びまん性外耳炎由来

### 黄色ブドウ球菌、緑膿菌に対するCMXの感受性

東京総合臨床検査センター研究部

出口 浩一

#### はじめに

CMX耳用液(千寿製薬)の臨床的有用性に関する検討が、1981年6月から1984年4月にかけて行われ、open試験441例、二重盲

検試験216例の臨床的検討が、Table 1に示した施設で行われその有用性及び安全性が確認された<sup>1)~6)</sup>。

本検討では、それと同数の患者採取材料からの細菌の分離・同定、MIC測定に関する細菌学的検討を当センター研究部が担当した。これらの検討では、1%CMX耳用液のopen試験302例、二重盲検試験216例の合計518例については、検出菌のMICを800 $\mu$ g/mlの高濃度まで測定した。これらの成績のうち、検出菌の約5割を占めた*S. aureus*、同じく2割を占めた*P. aeruginosa*のCMXとその対照剤としてのCEZ、CP、FRMの感受性成績をまとめたので以下報告する。

#### 検討方法

1) 患者臨床材料(検体)の採取と輸送方法  
 検体の採取方法を詳細に記載した文書を各施設に配布した。化膿性中耳炎の場合は、中耳分泌物、びまん性外耳炎の場合は、採取可能な分泌物を採取することとし、TCSポーター(クリニカルサプライ)を用いて採取したその日のうちに速達便で送付された。

Table 1  
 CMX耳用液臨床試験(Openstudy. DBT)  
 参加施設 (順不同)

|          |           |
|----------|-----------|
| 旭川市立病院   | 市立川崎病院    |
| 国立札幌病院   | 東海大学      |
| 札幌鉄道病院   | 名古屋市立大学   |
| 国立仙台病院   | 愛知医科大学    |
| 独協医科大学   | 名古屋保健衛生大学 |
| 東京女子医科大学 | 国立名古屋病院   |
| 東邦大学大森病院 | 金沢医科大学    |
| 関東通信病院   | 京都府立医科大学  |
| 順天堂大学    | 大阪大学      |
| 同愛会病院    | 大阪市立大学    |
| 聖母病院     | 近畿大学      |
| 東京労災病院   | 関西医科大学    |
| 松戸市立病院   | 関西労災病院    |
| 武谷病院     | 奈良医科大学    |
| 江東病院     | 広島大学      |
| 花輪病院     | 山口大学      |
| 柳橋病院     | 愛媛県立中央病院  |
| 舟渡病院     | 鹿児島大学     |
| 古寺医院     |           |
| 木村医院     |           |
| 飯野医院     |           |
| 関根医院     |           |
| 林医院      |           |
| 渡辺医院     |           |

2) 細菌の分離・同定・MICの測定法

送付されてきたTCSポーター内の細菌を、常法に従って好気性菌、嫌気性菌の分離同定を行い、合わせてCefmenoxime (CMX, 武田), Cefazolin (CEZ, 藤沢), Chloramphenicol (CP, 三共), Fradiomycin (FRM, 持田)の各標準原末を用いて、MICを測定した。尚、好気性菌の分類は、Bergey's Manual 8th. Ed. 嫌気性菌の分類は、VPI-Manual (Anaerobe Laboratory Virginia Polytechnic Institute USA)に従い、MICの測定は、日本化学療法学会標準法(再改訂法)に準じた。

成績

Table 2に今回の成績をまとめた518例(1%CMX耳用液および二重盲検試験の薬剤使用前)の細菌検索例のうち、培養陰性例22および検索不能3例を除いた493例からの検出菌、Fig 1, 2に、S.aureusのMIC,

Table 2

1%CMX耳用液臨床試験(Openstudy, DBT)患者臨床材料からの検出菌

| 検出菌種                             | 検出数 | 検出頻度(%) |
|----------------------------------|-----|---------|
| Staphylococcus aureus            | 242 | 49.1    |
| Staphylococcus epidermidis       | 67  | 13.6    |
| Micrococcus SPP *①               | 3   |         |
| Streptococcus pyogenes           | 6   |         |
| Streptococcus pneumoniae         | 8   |         |
| other Streptococcus *②           | 12  |         |
| Corynebacterium sp               | 15  |         |
| Bacillus subtilis                | 1   |         |
| Haemophilus influenzae           | 3   |         |
| Branhamella catarrhalis          | 1   |         |
| Escherichia coli                 | 4   |         |
| Citrobacter SPP *③               | 6   |         |
| Klebsiella pneumoniae            | 8   |         |
| Enterobacter SPP *④              | 6   |         |
| Serratia marcescens              | 7   |         |
| Proteus mirabilis                | 24  | 4.9     |
| Proteus SPP (indole positive) *⑤ | 31  | 6.3     |
| Pseudomonas aeruginosa           | 105 | 21.3    |
| Pseudomonas cepacia              | 8   |         |
| Pseudomonas maltophilia          | 2   |         |
| Pseudomonas putida               | 8   |         |
| Acinetobacter calcoaceticus      | 14  |         |
| Achromobacter xylosoxidans       | 6   |         |
| other GNR *⑥                     | 3   |         |
| Pepto coccus SPP *⑦              | 9   |         |
| Streptococcus intermedius        | 10  |         |
| Streptococcus constellatus       | 2   |         |
| Eubacterium lentum               | 1   |         |
| Bacteroides fragilis             | 1   |         |
| Bacteroides melanogenicus        | 3   |         |
| Candida SPP *⑧                   | 10  |         |
| Aspergillus sp                   | 1   |         |
| Penicillium sp                   | 1   |         |

|                            |                              |                          |                             |                                |                                |
|----------------------------|------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| ① Micrococcus luteus 1     | ② Streptococcus agalactiae 1 | ③ Citrobacter freundii 3 | ④ Enterobacter cloacae 4    | ⑤ Proteus vulgaris 7           | ⑥ Salmonella sp 1              |
| Micrococcus roseus 2       | Streptococcus sungus II 1    | Citrobacter diversus 3   | Enterobacter aerogenes 2    | Proteus morganii 1             | Alcaligenes faecalis 1         |
| Streptococcus milleri II 1 | Streptococcus faecalis 6     | Enterobacter aerogenes 2 | Proteus vulgaris 7          | Proteus inconstans 23          | Chromobacterium violaceum 1    |
| Streptococcus faecium 2    | Streptococcus avium 1        | Peptococcus magnus 5     | Proteus morganii 1          | Peptococcus prevotii 3         | Peptococcus asaccharolyticus 1 |
|                            |                              | Peptococcus prevotii 3   | Alcaligenes faecalis 1      | Peptococcus asaccharolyticus 1 | Candida albicans 6             |
|                            |                              | Peptococcus prevotii 3   | Chromobacterium violaceum 1 | Candida albicans 6             | Candida tropicalis 1           |
|                            |                              | Peptococcus prevotii 3   | Peptococcus magnus 5        | Candida tropicalis 1           | Candida parakruseni 3          |
|                            |                              | Peptococcus prevotii 3   | Peptococcus prevotii 3      | Candida parakruseni 3          |                                |

⑦ Peptococcus magnus 5  
⑧ Candida albicans 6  
Candida tropicalis 1  
Candida parakruseni 3

〔注〕培養陰性例 22, 検索不能例(輸送中検体破壊) 3は集計から除外した。

検出数 × 100  
検索検体数(493)  
検索検体数 (open 286+DBT 207=493)

Fig 3, 4に、P.aeruginosaのMICを、Table 3に、S.aureus, P.aeruginosaのCMX, CEZ, CP, FRMのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>80</sub>, MIC<sub>90</sub>を示した。

Fig 1

CMX耳用液臨床試験患者材料から検出したStaphylococcus aureusの感受性分布

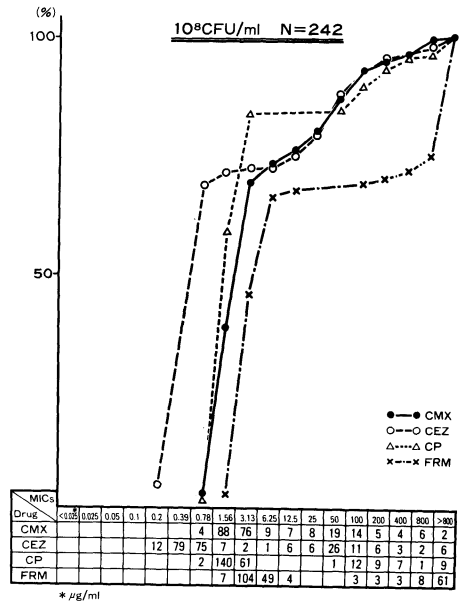
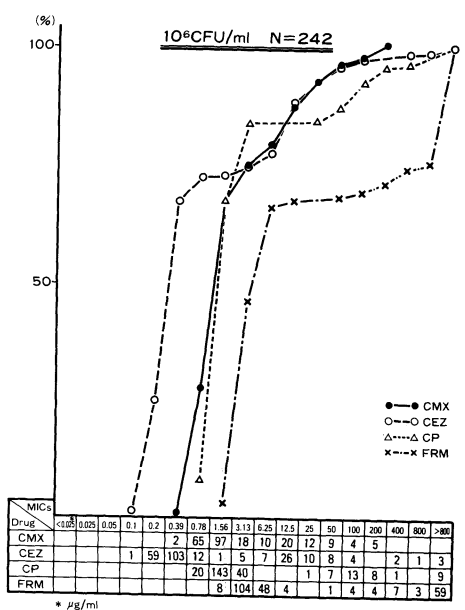


Fig 2

CMX耳用液臨床試験患者材料から検出したStaphylococcus aureusの感受性分布



そして、Table 4に、二重盲検試験の際の *S. aureus*, *P. aeruginosa* の存続例のMICを示した。

1. 検出菌種 (Table 2)

Table 2に示したように、多種類の細菌が検出された。検出率の高いものは、*S. aureus* 242株 (49.1%), *P. aeruginosa* 105株 (21.3%), *S. epidermidis* 67株 (13.6%), *Protteus spp.* (indole positive) 31株 (6.3%), *P. mirabilis* 24株 (4.9%) が主なものであるが、嫌気性菌も26株 (5.3%) 検出された。これらは、局所投与という耳用液の特色を考え、主治医が症例を選んだ結果が反映しているものと考えられたが、*S. aureus* 49.1%, *P. aeruginosa* 21.3%を合わせると70.4%に達していた。

2. *S. aureus* の感受性 (Fig 1, 2, Table 3)

Fig 1, 2は、*S. aureus* の感受性であるが、 $10^8$ CFU/ml で $\geq 50\mu\text{g/ml}$  のMICを示す耐性株は、CMX 50株 (20.7%), CEZ 54株 (22.3%), CP 39株 (16.1%), FRM 78株 (32.2%) にみられた。しかし、 $10^8$  CFU/ml で、 $>800\mu\text{g/ml}$  のMICを示す高度耐性株は、CMX 2株 (0.8%), CEZ 6株 (2.5%), CP 9株 (3.7%), FRM 61株 (25.2%) であり、CMXに高度耐性を示す株は少なく、 $10^6$ CFU/ml の成績では、さらにその傾向がはっきりしていた。

Table 3

CMX 耳用液臨床試験患者材料から検出した *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* の MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>80</sub>, MIC<sub>90</sub>

|                                               | Drug              | Cumulative percentage of exhibited strains in MIC |                   |                   |                    |
|-----------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
|                                               |                   | MIC <sub>50</sub>                                 | MIC <sub>80</sub> | MIC <sub>90</sub> | MIC <sub>100</sub> |
| <i>Staphylococcus aureus</i><br>(242 strains) | CMX               | 10 <sup>8</sup> *                                 | 3.13**            | 50                | 100                |
|                                               |                   | 10 <sup>6</sup> *                                 | 1.56              | 12.5              | 25                 |
|                                               |                   | 10 <sup>4</sup> *                                 | 0.78              | 50                | 100                |
|                                               |                   | 10 <sup>2</sup> *                                 | 0.39              | 12.5              | 25                 |
|                                               | CEZ               | 10 <sup>8</sup> *                                 | 1.56              | 3.13              | 200                |
|                                               |                   | 10 <sup>6</sup> *                                 | 1.56              | 3.13              | 100                |
|                                               |                   | 10 <sup>4</sup> *                                 | 6.25              | >800              | >800               |
|                                               |                   | 10 <sup>2</sup> *                                 | 6.25              | >800              | >800               |
|                                               | CP                | 10 <sup>8</sup> *                                 | 100               | 400               | 800                |
|                                               |                   | 10 <sup>6</sup> *                                 | 25                | 100               | 200                |
|                                               |                   | 10 <sup>4</sup> *                                 | >800              | >800              | >800               |
|                                               |                   | 10 <sup>2</sup> *                                 | >800              | >800              | >800               |
| FRM                                           | 10 <sup>8</sup> * | 200                                               | 400               | 800               |                    |
|                                               | 10 <sup>6</sup> * | 100                                               | 200               | 400               |                    |
|                                               | 10 <sup>4</sup> * | 25                                                | 800               | >800              |                    |
|                                               | 10 <sup>2</sup> * | 25                                                | 400               | >800              |                    |

この結果、Table 3に示した、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>80</sub>, MIC<sub>90</sub>の比較では、CMXのMIC<sub>50</sub>では、CEZ, CPよりはやや劣るものの、MIC<sub>90</sub>では、CEZと同等、CP, FRMよりは優れている成績だった。

3. *P. aeruginosa* の感受性 (Fig 3, 4, Table 3)

Fig 3, 4は、*P. aeruginosa* の感受性であるが、CMXは、 $10^8$ CFU/ml で $100\mu\text{g/ml}$ ,  $10^6$ CFUで、 $25\mu\text{g/ml}$  にMICのピークを示す感受性を示した。 $10^8$ CFU/ml で $>800\mu\text{g/ml}$  のMICを示す高度耐性株は、CMX 8株 (7.6%), CEZ 105株 (100.0%), CP 9株 (8.6%), FRM 19株 (18.1%) にみられたが、 $10^6$ CFU/ml で $>800\mu\text{g/ml}$  を示す株は、CMX 4株 (3.8%), CEZ 105株 (100.0%), CP 5株 (4.8%), FRM 18株 (17.1%) とCMXが最も少ない。

Fig 3

CMX 耳用液臨床試験患者材料から検出した *Pseudomonas aeruginosa* の感受性分布

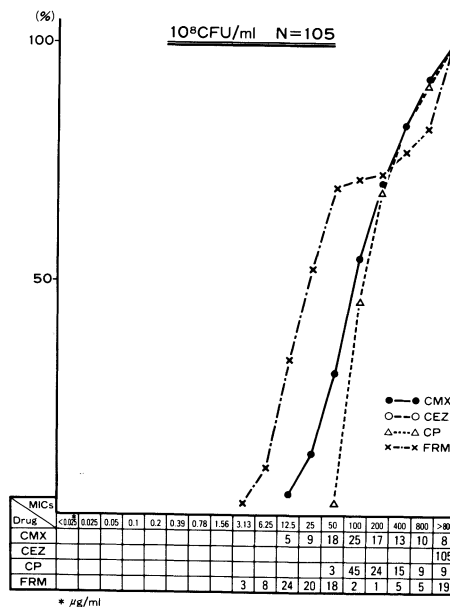
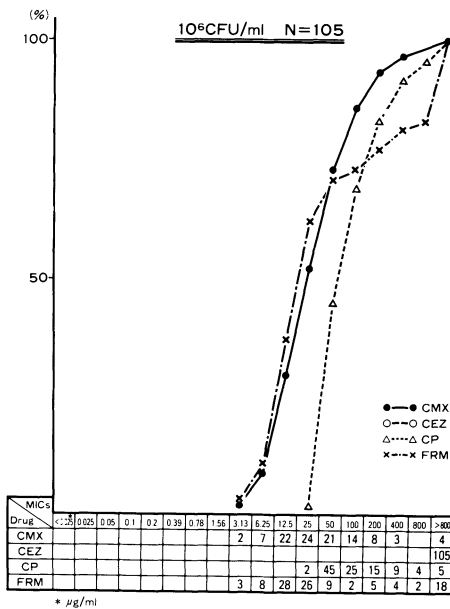


Table 3に示したMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>80</sub>, MIC<sub>90</sub>の比較は、 $10^8$ CFU/mlのMIC<sub>50</sub>では、CMXは、FRMにやや劣るものの、CEZ, CPよりは優れていて、MIC<sub>80</sub>,

MIC<sub>90</sub>では、CPと同等、CEZ、FRMよりは、優れている成績となった。そして、10<sup>6</sup>CFU/mlのMIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>、MIC<sub>90</sub>では、CMXは、MIC<sub>50</sub>でFRMと同等であるが、MIC<sub>80</sub>、MIC<sub>90</sub>では、CEZ、CP、FRMよりは優れている成績だった。

Fig 4  
CMX 耳用液臨床試験患者材料から検出した  
*Pseudomonas aeruginosa* の感受性分布



#### 4. 1%CMX耳用液の *S. aureus*, *P. aeruginosa* に対する除菌効果 (Table 4)

Table 4は、二重盲検試験の際に存続した *S. aureus* と *P. aeruginosa* のMICである。

Table 4

CMX 耳用液に関する DBT. 使用後 5~8 日目  
存続 *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*

| Staphylococcus aureus 存続例 |           |                 |                 | Pseudomonas aeruginosa 存続例 |           |                 |                 |
|---------------------------|-----------|-----------------|-----------------|----------------------------|-----------|-----------------|-----------------|
| 検体 No.                    | CMX の MIC | IO <sup>a</sup> | IO <sup>b</sup> | 検体 No.                     | CMX の MIC | IO <sup>a</sup> | IO <sup>b</sup> |
| 9                         | 400       | 50              |                 | 20                         | 800       | 100             |                 |
| 13                        | 12.5      | 3.13            |                 | 22                         | 100       | 25              |                 |
| 37                        | 400       | 50              |                 | 28                         | 400       | 50              |                 |
| 38                        | 3.13      | 1.56            |                 | 41                         | >800      | >800            |                 |
| 43                        | 50        | 12.5            |                 | 60                         | 100       | 25              |                 |
| 44                        | 400       | 50              |                 | 71                         | 800       | 100             |                 |
| 49                        | 50        | 12.5            |                 | 72                         | 400       | 50              |                 |
| 50                        | 100       | 25              | ○               | 82                         | 50        | 12.5            |                 |
| 95                        | 3.13      | 1.56            |                 | 85                         | 200       | 50              | ○               |
| 111                       | 3.13      | 1.56            |                 | 140                        | 100       | 25              | ○               |
| 120                       | 3.13      | 1.56            |                 | 149                        | 800       | 100             | ○               |
| 144                       | 1.56      | 1.56            |                 | 157                        | 100       | 25              | ○               |
| 156                       | 50        | 12.5            | ○               | 168                        | 100       | 25              | ○               |
| 194                       | >800      | 200             | ○               | 176                        | 200       | 50              | ○               |

これらは、CEXを両群とも経口投与し、それらに、1%CMX耳用液の実薬とプラセ

ボー液を用いた比較検討であったが、*S. aureus* の存続例14例中2例がCMX実薬、残りの12例が、プラセボー使用例だった。*P. aeruginosa* の存続例も14例であるが、CMX実薬は4例、プラセボーは10例である。このうち、CMX実薬存続例の10<sup>8</sup>CFU/mlにおけるCMXのMICは、*S. aureus* が、50µg/ml, 100µg/ml, *P. aeruginosa* は、100µg/ml, 200µg/ml, 400µg/ml, 800µg/ml, であり10<sup>6</sup>CFU/mlのCMXのMICは、そそよりも2~3管低い値を示していることから、局所投与の場合は10<sup>8</sup>CFU/mlのMICの方が、臨床効果と相関することが推察された。

#### 考 察

CMX耳用液(千寿製薬)の主成分である Cefmenoxime (CMX)は、武田薬品中央研究所で合成された new Cephems である。CMXは、いわゆる oximetype すなわち7位の側鎖に、aminothiazolyl methoxyiminoacetyl 基、3位の側鎖に tetrazol 環を有することから、グラム陽性菌、グラム陰性菌、そして嫌気性菌に広範な抗菌力を示すことが明らかにされている。<sup>8)</sup>

そして、CMXは、Cephems つまりβ-lactam 系であることから、その作用機序・作用機序は選択毒性、つまり細菌のみがもつ細胞壁の合成阻害としての特徴を有するために、アナフィラキシーは、否定できないにしても、本質的に耳毒性が少ないことが考えられる。

しかし、CMXの抗菌力はブドウ球菌属に対しては、いわゆる第一世代、第二世代の Cephems と比較すると、Cephems 感受性菌には2~3管程度弱く<sup>7),8)</sup> (Fig 2, 3, Table 3 参照) 緑膿菌にも、CPZ, CFSなどと比較すると抗菌力が弱い<sup>9),10)</sup>。このため、すでに市販されている注射用のCMXは、ブドウ球菌属、緑膿菌は、承認有効菌種から除外されていて、化膿性中耳炎は承認適応症と

はされていない。<sup>11)</sup>慢性化膿性中耳炎（急性増悪を含む）の有力な起炎菌は、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、変形菌、そして嫌気性菌などであるが、<sup>12)</sup>特に黄色ブドウ球菌、緑膿菌の占める割合が高く、事実、今回まとめた成績でも、両菌種の検出率は合わせて7割にも達していた。

従って、CMX耳用液を臨床的に用いた場合、*S. aureus*、*P. aeruginosa* 検出症例の臨床の有効率、除菌効果がどの程度であるかが、興味の対象のひとつと考えられた。

今回の検討で検出された *S. aureus* (242株)、*P. aeruginosa* (105株) に対するCMXの感受性は、前述したように *S. aureus* に対するMIC<sub>50</sub>ではCEZに2管劣るもののMIC<sub>80</sub>、MIC<sub>90</sub>では、CEZと同等の成績だった。これは2割強を占めた、Cephems 耐性 *S. aureus* のCMX高度耐性株が少なかったためである。そして、*P. aeruginosa* の10<sup>8</sup>CFU/mlにおけるCMXのMIC<sub>50</sub>は、100μg/ml、MIC<sub>80</sub>が、400μg/ml、MIC<sub>90</sub>は、800μg/mlを示し、10<sup>6</sup>CFU/mlでは、それよりも2管低い値を示すものの、抗菌力としては、強いとはいえない。しかし、10<sup>8</sup>CFU/mlで>800μg/mlを示す株は、105株中8株(7.6%)と少ない。

ところで、1%CMX耳用液の主成分であるCMXの濃度は、50mgCMX/5ml溶解液=CMX10,000μg/ml(力価)である。私たちも参加した杉田・河村らの検討によると、CMX100μg/ml液を10分間鼓膜室内に注入した後に採取した中耳分泌物中のCMX活性濃度は、10分後は、40.63~50.0μg/ml(40.6~50.0%)、60分後は、23.44~24.22μg/ml(23.4~24.2%)だった。従って1%CMX耳用液使用後の鼓室内濃度は、使用後1時間程度で2,000~3,000μg/mlであることが考えられる。一方、化膿性中耳炎で、*S. aureus*、*P. aeruginosa*などが起炎菌である場合の中

耳分泌物(耳漏)中の菌数は、杉田の検討<sup>13)</sup>によると、10<sup>7</sup>~10<sup>9</sup>/mlされているため、10<sup>8</sup>CFU/mlのCMXのMIC≤800μg/mlのものは、十分に除菌可能であることが推察される。今回まとめた成績では、10<sup>8</sup>CFU/mlで、CMXに>800μg/mlのMICを示した株は、*S. aureus*が242株中2株、*P. aeruginosa*は105株中8株にすぎなかった。これらが諸家が報告した<sup>1)~4)</sup>*S. aureus*、*P. aeruginosa*の検出症例における高い除菌効果に反映したものと考えられる。

尚、今回の検討ではMICの測定は、10<sup>8</sup>CFU/ml、10<sup>6</sup>CFU/mlの両方について施行したが、10<sup>8</sup>CFU/mlのMIC値と除菌効果の相関性が高いことが推察された。今日、日本化学療法学会の標準法でMICを測定する場合には、10<sup>6</sup>CFU/mlで測定されることが多い<sup>14)</sup>。しかし、今回のような局所に抗菌剤を使用し、なおかつ、病巣の菌数が多いことが考えられる場合には、10<sup>8</sup>CFU/mlの測定も行うべきと考える。

以上を要約すると臨床細菌学的立場からみて、CMX耳用液はその主成分であるCMXの特徴が、①抗菌スペクトラムが広範囲であること、②抗菌力が比較的弱いとされているブドウ球菌属、緑膿菌にも、局所使用によって得られるCMXの高い濃度によって十分に除菌可能な抗菌作用を発揮しうること、③作用機作・作用機序が細菌に対する選択毒性であるため、本質的に耳毒性が少ないこと。以上の3要素を満たすことから、CMX耳用液は耳科外用薬としての臨床の有効性が期待できると考えた。

## 結 論

1%CMX耳用液の化膿性中耳炎、急性びまん性外耳炎を対象にした、open試験302、および化膿性中耳炎を対象にした、二重盲検試験216の合計518例の患者採取材料からの細菌検索のうち、培養陰性22例、検索不能3例

を除いた残りの493例から、多種類の細菌を検出した。検出菌種の主なものは、*S. aureus* 242株(49.1%)、*P. aeruginosa* 105株(21.3%)、*S. epidermidis* 67株(13.6%)、*Proteus* spp. (indole positive) 31株(6.3%)、*P. mirabilis* 24株(4.9%) などがあるが、嫌気性菌も、26株(5.3%) 検出された。

検出頻度が高い、*S. aureus*、*P. aeruginosa* に対するCMXの感受性を検討したところ、下記に要約した成績だった。

- 1) *S. aureus* に対するCMXのMIC<sub>50</sub>は、CEZよりも2管劣るが、MIC<sub>80</sub>、MIC<sub>90</sub>ではCEZと同等であり、加えて10<sup>8</sup>CFU/mlで>800μg/mlのMICを示す株は、242株中2株にすぎなかった。これらは、2割強を占めたCephems耐性株に、CMX高度耐性株が比較的少なかったためである。
- 2) *P. aeruginosa* の10<sup>8</sup>CFU/mlにおけるCMXのMIC<sub>50</sub>は、100μg/ml、MIC<sub>80</sub>が400μg/ml、MIC<sub>90</sub>は、800μg/mlを示し、10<sup>6</sup>CFU/mlではそれよりも2管低い値を示すが、抗菌力としては強いとはいえない。しかし、>800μg/mlの高いMICを示す株は、105株中8株(7.6%)と少なかった。
- 3) 1%CMX耳用液使用後の鼓室内のCMX活性濃度は、使用后1時間程度で2,000~3,000μg/mlであることが考えられることから、中耳分泌物から検出される細菌は、10<sup>8</sup>CFU/mlでCMXに≤800μg/mlのMICを示す細菌は、除菌可能であること、そしてMIC値と除菌効果は10<sup>6</sup>CFU/mlのMICよりも、10<sup>8</sup>CFU/mlのMICの方が、相関が高いことが推察された。
- 4) CMX耳用液の主成分であるCMXは、抗菌スペクトラムが広範囲であり、抗菌力が比較的弱いとされているブドウ球菌属、緑膿菌にも局所使用によって得られる高い濃度によって、十分に除菌可能な抗菌作用を発揮

しうることを、加えて、作用機作・作用機序が細菌に対する選択毒性であるため、本質的に耳毒性が少ないことが考えられる。これらの要素を満たしているCMX耳用液は、臨床細菌学的立場からみて、耳科用外用薬としての臨床的有用性が高いと考えた。

## 文 献

- 1) 杉田麟也・河村正三ら：Cefmenoxime (CMX) 耳用液の臨床的有用性。耳鼻臨床。76：3007~3014, 1983.
- 2) 橋本真実・大山勝ら：CMX耳用液の化膿性中耳炎に対する基礎的、臨床的検討。耳鼻臨床。77：471~482, 1984.
- 3) 佐藤喜一ら：Cefmenoxime (CMX) 点耳薬の臨床的検討。耳鼻と臨床。30：51~56, 1984.
- 4) 馬場駿吉・河村正三ら：化膿性中耳炎に対するCefmenoxime 耳用液の薬効評価—二重盲検試験。第32回日本化学療法学会講演抄録。215, 1984.
- 5) 佐藤喜一ら：鼓室内使用薬剤の聴器毒性についての比較実験。Ear Research Japan, 14：315~316, 1983.
- 6) Sato K. et al. : Clinical and animal study of ototopical solution of CMX for middle ear infection. 13th International Congress of Chemotherapy at Vienna, 1983.
- 7) 三橋進：Cefmenoxime (SCE-1365) の抗菌力およびβ-lactamase に対する安定性について。Chemotherapy 29. (補1) : 1~7, 1981.
- 8) 五島瑳智子ら：7位に methoxymino 基、3位に methyltetrazol-thiomethyl 基を有する Cephalosporin 系新誘導体 Cefmenoxime (SCE-1365) の細菌学的評価。Chemotherapy 29 (補1) : 8~31, 1981.
- 9) 出口浩一：耳鼻咽喉科感染症患者由来株の薬剤感受性。日本耳鼻咽喉科感染症研究

- 会誌 2 : 135~140, 1984.
- 10) 出口浩一ら：耳鼻咽喉科領域における Cefotiam, Cefsulodin の臨床細菌学的検討. Jap. J. Antibiotics. 35 : 1187~1198, 1982.
- 11) 中山一誠ら：第三世代セフェム系抗生物質の今後の問題点. モダンメディア. 30 : 423~434, 1984.
- 12) 出口浩一・河村正三ら：耳鼻咽喉科領域臨床分離菌株の第2世代セフェム系剤に対する感受性. Jap. J. Antibiotics. 35 : 812~820. 1982.
- 13) 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.
- 14) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定再改訂について (1968年制定, 1974年改訂). Chemotherapy 29 : 76~79, 1981.