

## CLINICAL EVALUATION OF 1 % CMX FOR NASAL USE IN SINUSITIS

Shunkichi Baba and Takehiro Kobayashi<sup>1)</sup>, Tokuji Unno<sup>2)</sup>,  
 Tomonori Takasaka<sup>3)</sup>, Takashi Sakurada<sup>3)4)</sup>, Satomi Endo<sup>5)</sup>,  
 Shozo Kawamura, Norio Uehara and Masahiro Nishiya<sup>6)</sup>,  
 Tetsuo Ishii and Mikiko Takayama<sup>7)</sup>, Atsushi Komatuzaki,  
 Hiroataka Osafune, Toru Tanino and Hiroshi Kimura<sup>8)</sup>,  
 Hirosato Miyake, Atsushi Shinkawa and Hidenari Kimura<sup>9)</sup>  
 Osamu Mizukoshi, Hiroshi Takenaka and Kenji Toyota<sup>10)</sup>,  
 Yasuo Sakakura, Yuichi Majima and Keisuke Hirata<sup>11)</sup>,  
 Hitoshi Saito and Toshihito Tsubokawa<sup>12)</sup>, Toru Matsunaga,  
 Hitoshi Ogino and Takayuki Shiraishi<sup>13)</sup>, Minoru Ishida<sup>14)</sup>,  
 Masato Ito and Shinji Sato<sup>15)</sup>, Yasuo Harada and Katsuhiko Hirakawa<sup>16)</sup>,  
 Toru Sekitani and Takaaki Matsuo<sup>17)</sup>, Goro Mogi, Yuichi Kurono and  
 Tetsuo Watanabe<sup>18)</sup>, Masaru Oyama, Shigeru Furuta and Katsunori Fukuda<sup>19)</sup>,  
 Fumio Ohno<sup>20)</sup>, Koichi Deguchi<sup>21)</sup>,

- 1) Department of Otolaryngology, Nagoya City University Medical School
- 2) Department of Otolaryngology, Asahikawa Medical College
- 3) Department of Otolaryngology, Tohoku University, School of Medicine
- 4) Department of Otolaryngology, Katta Hospital
- 5) Department of Otolaryngology, Yamagata City Hospital
- 6) Department of Otolaryngology, Juntendo University, School of Medicine
- 7) Department of Otolaryngology, Tokyo Women's Medical College
- 8) Department of Otolaryngology, Toho University, School of Medicine
- 9) Department of Otolaryngology, Tokai University, School of Medicine
- 10) Department of Otolaryngology, Kyoto Prefectural University of Medicine
- 11) Department of Otolaryngology, School of Medicine, Mie University
- 12) Department of Otolaryngology, Fukui Medical School
- 13) Department of Otolaryngology, Osaka University, School of Medicine
- 14) Department of Otolaryngology, Suita Municipal Hospital
- 15) Department of Otolaryngology, Osaka Kaisei Hospital
- 16) Department of Otolaryngology, Hiroshima University, School of Medicine
- 17) Department of Otolaryngology, Yamaguchi University, School of Medicine
- 18) Department of Otolaryngology, Medical College of Oita
- 19) Department of Otolaryngology, Kagoshima University, Faculty of Medicine
- 20) Department of Otolaryngology, Kokubu Central Hospital
- 21) Department of Laboratory, Tokyo Clinical Research Center

The utility of 1% CMX for nasal use was evaluated in sinusitis patients. The reparation was administered by instillation following puncture of the maxillary sinus once or twice weekly, as a rule for 8 weeks.

1. According to the clinical efficacy evaluation by doctors, 1% CMX produced high efficacy rates: 100% (14/14) for acute sinusitis, 76.2% (16/21) for chronic sinusitis and 75.0% (9/12) for acute exacerbation of chronic sinusitis.
2. The clinical efficacy evaluation by the central committee was also high: 100% (14/14) for acute sinusitis, 81.0% (17/21) for chronic sinusitis and 91.7% (11/12) for acute exacerbation of chronic sinusitis.

3. The clinical efficacy evaluation based on X-ray findings was 85.7% (6/7) for acute sinusitis, 42.9% (6/14) for chronic sinusitis and 54.5% (6/11) for acute exacerbation of chronic sinusitis.
4. The bacterial elimination rate was 92.0% (23/25) and the elimination rate disregarding microbial substitution was 100% (25/25)
5. Regarding the optimum dosage schedule for CMX for nasal use in the puncture and instillation therapy, 1 ml [10mg (potency) as CMX] once a week for 4 to 5 consecutive weeks was considered to produce a satisfactory clinical effect.

The above results indicate that 1% CMX for nasal use is a very useful drug for topical application for sinusitis.

## 副鼻腔炎に対するCefmenoxime (CMX)

### 鼻科用剤の上顎洞注入による臨床的検討

馬場 駿吉 小林 武弘<sup>1)</sup> 海野 徳二<sup>2)</sup> 高坂 知節<sup>3)</sup> 桜田 隆司<sup>3)4)</sup>  
 遠藤 里見<sup>5)</sup> 河村 正三 上原 紀夫 西谷 全弘<sup>6)</sup> 石井 哲夫  
 高山 幹子<sup>7)</sup> 小松崎 篤 長船 宏隆 谷野 徹 木村 裕<sup>8)</sup>  
 三宅 浩郷 新川 敦 木村 栄成<sup>9)</sup> 水越 治 竹中 洋  
 豊田 健司<sup>10)</sup> 坂倉 康夫 間島 雄一 平田 圭甫<sup>11)</sup> 齋藤 等  
 坪川 俊仁<sup>12)</sup> 松永 亨 荻野 仁 白石 孝之<sup>13)</sup> 石田 稔<sup>14)</sup>  
 伊東 真人 佐藤 信次<sup>15)</sup> 原田 康夫 平川 勝洋<sup>16)</sup> 関谷 透  
 松尾 隆晶<sup>17)</sup> 茂木 五郎 黒野 祐一 渡辺 哲生<sup>18)</sup> 大山 勝  
 古田 茂 福田 勝則<sup>19)</sup> 大野 文夫<sup>20)</sup> 出口 浩一<sup>21)</sup>

著者の所属は本稿末尾に掲載した

はじめに

cefmenoxime (CMX) は武田薬品工業(株)中央研究所で合成された、いわゆる第三世代のセフェム系抗生物質で、その構造式は図1に示す通りである。

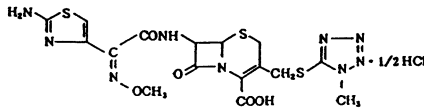


図1. CMX の化学構造式

本剤は既に呼吸器などの各種感染症に静注・筋注で使用され、また耳鼻咽喉科領域においては、局所治療剤としてCMX耳科用（ベストロン<sup>®</sup>耳科用）が、中耳炎、外耳炎に使用されており、高い臨床的評価を得ている。

CMXの気道粘膜への局所使用の安全性については、前臨床試験において、モルモット気管粘液線毛運動に対する影響および家兎副鼻腔粘膜線毛運動に対する影響が全く認められず<sup>1)</sup> 鼻・副鼻腔における局所使用において障害性がないことが基礎的に確認されている。

また、CMXの局所使用では *H. influenzae* による家兎実験的副鼻腔炎に対しても優れた効果のあることが確認されている<sup>2)</sup>。

そこで今回、著者等は、副鼻腔炎に対する局所治療剤としての1% CMX 鼻科用剤の上顎洞注入による有効性、安全性および臨床的至適用法・用量について客観的に検討するために、すでに設定されている統一効果判定基準<sup>3)</sup>に準拠して多施設において臨床的検討を実施したので、その成績について報告する。

試験方法

1. 試験参加施設

本試験は表1に示す全国20施設において実施された。なお本試験には判定委員会（馬場駿吉、河村正三、小松崎篤、水越 治、大山勝）を設け、細菌学的試験を担当した東京

総合臨床検査センター研究部 出口浩一 の参加のもとに、症例の採否など試験に関する諸事の協議決定を行った。

表1. 試験実施施設 (順不同)

旭川医科大学 耳鼻咽喉科	東北大学 耳鼻咽喉科
山形市立病院済生館耳鼻咽喉科	公立刈田病院 耳鼻咽喉科
順天堂大学 耳鼻咽喉科	東邦大学 耳鼻咽喉科
東京女子医科大学 耳鼻咽喉科	東海大学 耳鼻咽喉科
名古屋市立大学 耳鼻咽喉科	福井医科大学 耳鼻咽喉科
三重大学 耳鼻咽喉科	京都府立医科大学 耳鼻咽喉科
大阪大学 耳鼻咽喉科	市立吹田病院 耳鼻咽喉科
大阪回生病院 耳鼻咽喉科	広島大学 耳鼻咽喉科
山口大学 耳鼻咽喉科	大分医科大学 耳鼻咽喉科
鹿児島大学 耳鼻咽喉科	国分中央病院 耳鼻咽喉科

2. 対象

1988年1月より6月までに表1の各施設を受診した患者のうち、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎および慢性副鼻腔炎急性増悪症と診断された患者で、原則として6歳以上とした。また、試験開始に先立ち、対象患者または家族に試験内容ならびに本剤の治療効果、副作用などについて説明して、本剤使用の同意を得た。

なお、下記に該当する患者はあらかじめ対象から除外した。

- (1) 大きなポリープを有する症例、あるいはポリープ様変化の高度な症例
- (2) β-ラクタム系薬剤にアレルギーの既往のある患者および cefmenoxime 反応陽性例
- (3) その他医師が対象として不適当と判断した症例

3. 投与方法

(1) 試験方法

1 バイアル (cefmenoxime50mg力価含有) を 5 ml の添付溶解液に溶解して 1% CMX鼻科用剤を調製した。なお、本剤は用時溶解を原則として、溶解した場合は冷所保存で1週間以内に使用した。

(2) アレルギーテスト

試験薬剤を1滴点鼻し、アレルギー反応を観察し、安全性を確認した上で試験薬剤の使用を開始した。ただし、抗生剤に対する過敏反応の既往について十分に問診しその後本剤のアレルギーテストを実施した。

### (3) 用法・用量

対象上顎洞に1%CMX鼻科用剤1ml(CMX10mg力価)を1週間に1~2回穿刺注入した。なお、本剤による注入療法は原則として8週間とした。

### (4) 投与の中止

次のような場合は投与を中止し、中止の理由およびその所見等を調査表に記入し、その時点での効果判定を行った。

- 1) 重篤な副作用がおきた場合
- 2) 症状、所見の増悪を来した場合
- 3) 症状が消失し治癒したと認めた場合
- 4) その他医師が中止の必要を認めた場合

### (5) 併用薬剤、局所処置

本試験に影響を及ぼすと考えられる他の抗菌剤および抗炎症剤等(消炎鎮痛剤、ステロイド剤、酵素剤等)は、全身的または局所的に併用しないことにした。また点鼻薬(血管収縮剤等)の投与も避けた。

なお、やむを得ずこれらの薬剤を併用した場合、あるいは特別な鼻処置(上顎洞あるいは鼻洗浄等)を施した場合にはその旨を調査表に記載した。

## 4. 症状・所見の観察

### (1) 観察項目

下記の観察項目は、投与開始前、投与第2週目、第4週目、第6週目、第8週目(投与終了時)は確実に観察、記録することにした。

#### 1) 自覚症状

鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重または頭痛の4項目について次に示す3から0の4段階に区分し治療前後の状態を観察した。

#### (a) 鼻漏

3: 高度(始終はなをかむ)

2: 中等度(よくはなをかむ)

1: 軽度(1日2~3回はなをかむ)

0: なし

#### (b) 後鼻漏

3: 高度(常にある)

2: 中等度(時にある)

1: 軽度(1日2~3回気がつく)

0: なし

#### (c) 鼻閉

3: 高度(まったく通らない)

2: 中等度(よくつまる)

1: 軽度(つまるが気にならない)

0: なし

#### (d) 頭痛・頭重(頬部痛も含む)

3: 高度(激しい)

2: 中等度(たびたびおこるが我慢する)

1: 軽度(時々気になる程度)

0: なし

#### 2) 他覚的所見

鼻粘膜の発赤、浮腫および腫脹(中鼻甲介)、鼻汁量(特に中鼻道)と性状、上顎洞貯留液量と性状および後鼻漏について次に示す3から0までの4段階に分けて、治療前後の状態を観察した。

#### (a) 鼻粘膜の発赤

3: 高度(著しい発赤あり)

2: 中等度(発赤あり)

1: 軽度(軽度の発赤あり)

0: なし

#### (d) 鼻粘膜浮腫および腫脹

- 3 : 高度 (高度にはれている)
- 2 : 中等度 (中等度にはれている)
- 1 : 軽度 (少しはれている)
- 0 : なし

(c) 鼻汁量

- 3 : 多量 (多量ある)
- 2 : 中等量 (中等量ある)
- 1 : 少量 (少量ある)
- 0 : なし

(d) 鼻汁の性状

- 3 : 膿性
- 2 : 膿粘性
- 1 : 粘性又は漿液性
- 0 : なし

(e) 上顎洞貯留液量

- 3 : 多量 (多量ある)
- 2 : 中等量 (中等量ある)
- 1 : 少量 (少量ある)
- 0 : なし

(f) 上顎洞貯留液の性状

- 3 : 膿性
- 2 : 膿粘性
- 1 : 粘性又は漿液性
- 0 : なし

(g) 後鼻漏

- 3 : 多量 (多量ある)
- 2 : 中等量 (中等量ある)
- 1 : 少量 (少量ある)
- 0 : なし

3) X線検査所見

投与前ならびに投与終了時に単純撮影法によりウォーターズ位についてX線写真を撮影し、上顎洞の陰影を次の4段階に分けて観察した。

- 3 : 高度 (高度に陰影あり)
- 2 : 中等度 (中等度陰影あり)
- 1 : 軽度 (少し陰影あり)
- 0 : なし

4) 副作用

副作用の有無を観察し、副作用が発現した場合は、その種類、程度、発現日、処置、経過および因果関係について具体的に調査表に記載することにした。

5. 細菌学的検査

投与前および投与終了時に、原則として上顎洞穿刺により分泌物を採取し、TCSポーター (クリニカルサプライ社) に接種して東京総合臨床検査センター研究部 出口浩一 宛に送付し、細菌の分離・同定およびCMX、DKB、FOM、CLDMに対するMIC測定を一括して実施した。

また、必要に応じて各施設においても細菌の分離・同定、感受性試験を実施して臨床試験の参考に供することとした。

6. 効果判定

(1) 主治医による判定

1) 臨床効果

各主治医の判断により、試験終了時に臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

2) X線所見による効果判定

各主治医の判断により、試験終了時にX線所見による効果判定を著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

3) 安全性

副作用をもとに次の5段階で判定した。

- ①副作用なし : 全く副作用がない
- ②継続使用可能 (処置なし) : 副作用は起きたが軽度で、特に処置を必要としないで規定使用量を継続使用できた。
- ③継続使用可能 (処置あり) : 副作用は起きたが軽度で、処置をして規定使用量を継続使用できた。

④副作用で使用中止（処置なし）：副作用のため使用を中止したが、特に処置を必要としなかった。

⑤副作用で使用中止（処置あり）：副作用のため使用を中止し、それに対して処置をした。

4) 有用性

臨床効果、X線所見による効果判定および副作用を総合的に勘案して、主治医が極めて有用、有用、やや有用、どちらともいえない、有用性なしの5段階で判定した。

(2) 委員会による判定

1) 臨床効果

評価の客観性を得るための一方法として本試験には委員会を設け、下記の統一効果判定基準を設定し著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

①自覚症状・他覚的所見の観察項目

自覚症状：鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重（頭痛、頬部痛）

他覚的所見：鼻粘膜発赤、鼻粘膜腫脹（浮腫）、鼻汁量

症状の程度：3、2、1、0

②自覚症状・他覚的所見の判定基準

各項目毎に次の4段階で判定

消失：3→0 2→0 1→0

改善：3→1 3→2 2→1

不変：3→3 2→2 1→1

悪化：2→3 1→2 1→3

0→1 0→2 0→3

③自覚症状・他覚的所見から見た判定基準

著効：有症状項目の%以上が消失し、他の項目がすべて改善を示したもの

有効：有症状項目の%以上が消失または改善し、かつ上記の

“著明改善”の規定に合わぬもの

但し、有症状項目が1項目の場合は、2段階以上改善したものとする

やや有効：有症状項目の%未満が消失または改善したもの

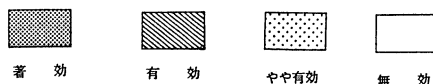
無効：全ての項目において消失、改善を認めなかったもの

<付則>有症状項目のうち1項目でも悪化している場合は無効とする

④自・他覚判定

④目・他覚判定

自覚 \ 他覚	著明改善	改善	軽度改善	不変
著明改善				
改善				
軽度改善				
不変				



2) 細菌学的効果

下記の基準に基づき委員会により陰性化、一部消失、不変、菌交代、不明、の5段階で判定した。

①陰性化

ア) 検出菌の消長より明らかに消失したもの

イ) 投与後の菌検査は未実施であるが臨床所見（自覚症状の鼻漏と後鼻漏、他覚的所見の鼻汁量・性状、上顎洞貯留液量・性状および後鼻漏）がすべて消失したもの

②一部消失：複数の病原菌の一部が消

失したものの

- ③不変：病原菌の陰性化または一部消失が認められなかったもの
- ④菌交代：交代菌が明らかに起炎性を有しているもの
- ⑤不明

- ア) 投与前の菌検査で検出菌が認められなかったもの
- イ) 種々の理由により、投与後の菌検査が出来なかったもので、臨床所見（自覚症状の鼻漏と後鼻漏、他覚的所見の鼻汁量・性状、上顎洞貯留液量・性状および後鼻漏）の全ての消失が認められなかったもの

試験成績

1. 検討症例

集積された全症例とその内訳を表2に示した。

表2. 症例の内訳

内 訳		例 数
総投与症例数		63
除 外		11
脱 落		5
採 用	効果判定	47
	安全性判定	58

総投与例中6例は抗菌剤または抗炎症剤併用のため除外し、安全性の評価のみを採用した。なお、抗炎症剤併用症例で無効例1例については、臨床効果も含めて採用した。初診日以降あるいは2回目以降再来院しなかった症例は脱落とした。投与全症例のうち除外・脱落を除いた47症例を臨床効果判定採用症例とし、脱落例を除いた58例は安全性判定採用例とした。

2. 主治医判定

1)臨床効果

主治医が判定した臨床効果を表3に示した。

表3. 主治医判定臨床効果

	著 効	有 効	やや有効	無 効	計
急性副鼻腔炎	7(50.0)	7(100)	-	-	14
慢性副鼻腔炎	2(9.5)	14(76.2)	4	1	21
慢性副鼻腔炎 急性増悪症	5(41.7)	4(75.0)	3	-	12
計	14(29.8)	25(83.0)	7	1	47

( )内は累積%

47例中著効14例、有効25例、やや有効7例、無効1例で有効率は83.0% (39/47)であった。

疾患別では急性副鼻腔炎100%(14/14)、慢性副鼻腔炎では76.2%(16/21)、慢性副鼻腔炎急性増悪症では75.0%(9/12)でいずれも高い有効率を示した。

2)X線所見による効果判定

臨床効果判定採用例47例のうち、X線検査の不備、あるいはX線撮影日が急性副鼻腔炎で7日以上ずれた症例および慢性副鼻腔炎で15日以上ずれた症例を除いた32例について判定した。32例中著効4例、有効14例、やや有効4例、無効10例で有効率は56.7%であった(表4)。

表4. X線所見による判定

	著 効	有 効	やや有効	無 効	計
急性副鼻腔炎	1(14.3)	5(85.7)	-	1	7
慢性副鼻腔炎	1(7.1)	5(42.9)	2	6	14
慢性副鼻腔炎 急性増悪症	2(18.2)	4(54.5)	2	3	11
計	4(12.5)	14(56.3)	4	10	32

( )内は累積%

疾患別では急性副鼻腔炎85.7% (6/7)、慢性副鼻腔炎42.9% (6/14) および慢性副鼻腔炎急性増悪症54.5% (6/11) であった。

3)有用性

表5に示した通り47例中極めて有用11例、有用22例、やや有用12例、どちらとも言えない2例で、有用性なしの判定は見られず有用率は70.2% (33/47) であった。

表5. 有用性

	極めて有用	有用	??有用	どちらとも言えない	有用性なし	計
急性副鼻腔炎	5(35.7)	8(92.9)	1	-	-	14
慢性副鼻腔炎	2(9.5)	9(52.4)	8	2	-	21
慢性副鼻腔炎 急性増悪症	4(33.3)	5(75.0)	3	-	-	12
計	11(23.4)	22(70.2)	12	2	-	47

( )内は累積%

疾患別では、急性副鼻腔炎では92.9% (13/14)、慢性副鼻腔炎では52.4% (11/21)、慢性副鼻腔炎急性増悪症では75.0% (9/12) であった。

3. 統一効果判定

主治医判定対象例47例について、すでに設定されている統一効果判定基準に準拠して統一判定を行った。

1)臨床効果

統一判定による臨床効果を表6に示した。47例中著効30例、有効12例、やや有効4

表6. 統一判定臨床効果

	著効	有効	??有効	無効	計
急性副鼻腔炎	12(85.7)	2(100)	-	-	14
慢性副鼻腔炎	11(52.4)	6(81.0)	4	-	21
慢性副鼻腔炎 急性増悪症	7(58.3)	4(91.7)	-	1	12
計	30(63.8)	12(89.4)	4	1	47

( )内は累積%

例、無効1例で有効率は89.4% (42/47) であった。

疾患別では急性副鼻腔炎では100% (14/14)、慢性副鼻腔炎では81.0% (17/21) および慢性副鼻腔炎急性増悪症では91.7% (11/12) でいずれも高い有効率を示した。

2)細菌学的効果

臨床効果判定採用例47例中投与前菌陰性例および投与後全ての所見が消失しないにも係わらず細菌検査を実施しなかった症例については不明とし、これらの不明例を除いた25例について細菌学的効果判定を行い表7に示した。

表7. 細菌学的効果

	陰性化	菌交代	不変	計	陰性化率(%)†	不明
急性副鼻腔炎	9	1	-	10	90.0	4
慢性副鼻腔炎	9	1	-	10	90.0	11(6)
慢性副鼻腔炎 急性増悪症	5	-	-	5	100.0	7(4)
計	23	2	-	25	92.0	22(10)

( )内は投与前菌陰性例

陰性化

$$\dagger \text{陰性化率} = \frac{\text{陰性化}}{\text{陰性化} + \text{菌交代} + \text{不変}} \times 100$$

25例中陰性化23例、菌交代2例で陰性化率は92.0% (23/25) で、陰性化と菌交代を併せた除菌率では100% (25/25) であった。

また、投与開始前の検出菌毎の細菌学的効果について表8に示した。

*S.pneumoniae* あるいは *H.influenzae* に対しては100%陰性化しており、嫌気性菌の *Peptococcus* および *Peptostreptococcus* に対しても100% (6/6) の陰性化率を示した。

なお、全検出菌および検出頻度の高かつ



た菌に対する各種薬剤のMICの分布を図  
2~6に示した。

表8. 検出菌別細菌学的効果

検出菌種	陰性化	菌交代	不変	計	陰性化率* (%)	不明
S. pneumoniae	3			3	100	1
S. anginosus	3			3	100	
S. intermedius	2			2	100	
S. sanguis	1			1	100	
S. equinus	1	1		2	50.0	
S. milleri II						1
S. morbillorum	1			1	100	1
S. constellatus						1
P. magnus	2			2	100	
P. anaerobius	1			1	100	1
P. micros	1			1	100	
P. asaccharolyticus	1			1	100	
P. tetradius						1
Peptostreptococcus sp.	1			1	100	
Actinomyces naeslundii		1		1	0	
Lactobacillus catenaform	1			1	100	
Bacillus subtilis						1
H. influenzae	3			3	100	
Branhamella catarrhalis						2
P. aeruginosa	2			2	100	1
P. vesicularis						1
K. oxytoca	2			2	100	
K. pneumoniae subsp. pneumoniae	1			1	100	
F. meningosepticum	1			1	100	
A. calcoaceticus	1			1	100	
E. agglomerans						1
B. asaccharolyticus						1
計	28	2		30	93.3	13

\* 陰性化率 =  $\frac{\text{陰性化}}{\text{陰性化} + \text{菌交代} + \text{不変}} \times 100$

図2. 全検出菌に対するMICの分布

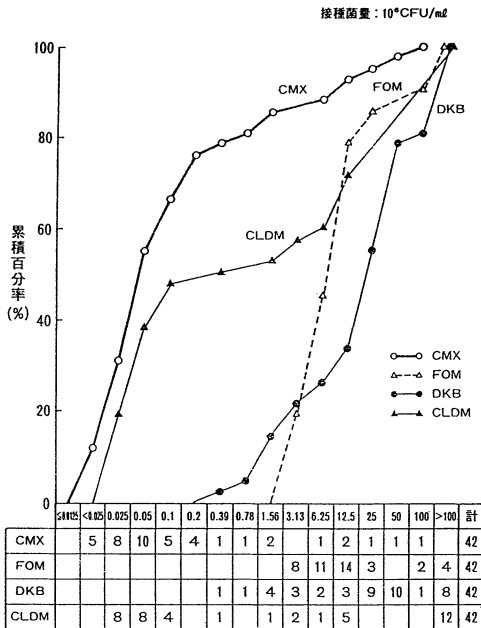


図3. H. influenzaeに対するMICの分布

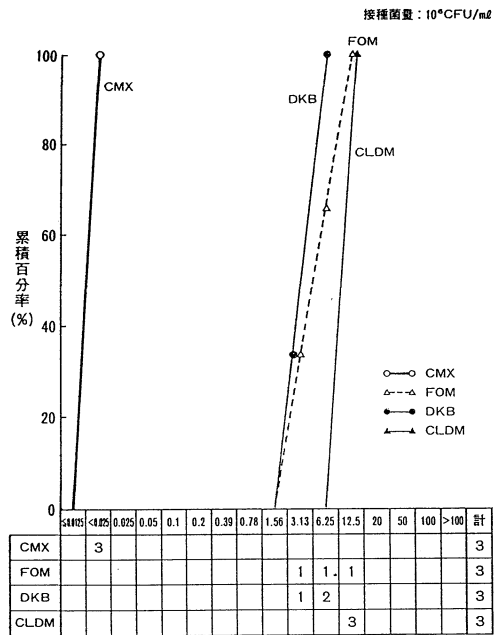


図4. Branhamella catarrhalis に対するMICの分布

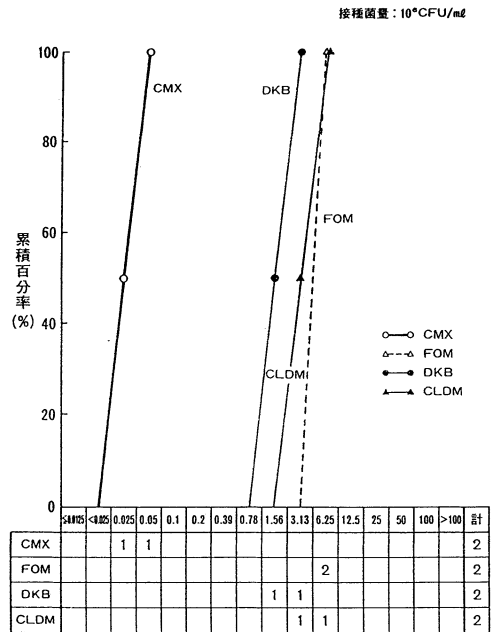
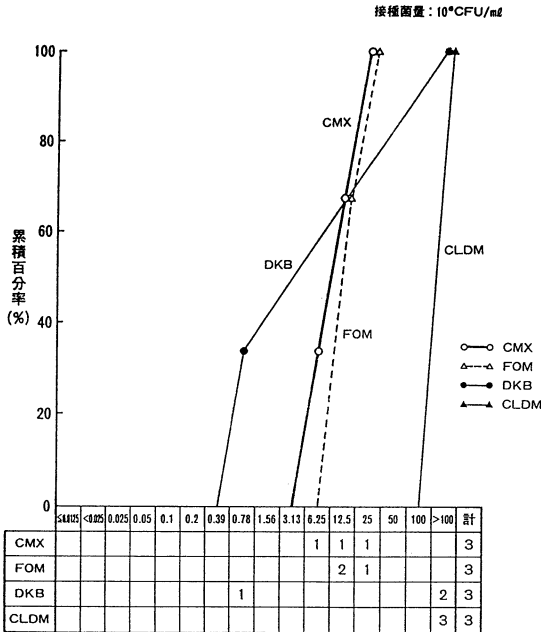


図5. *P. aeruginosa* に対するMICの分布



全検出菌に対するCMXのMICは<0.025~100 μg/mlに広く分布していたがピークは0.05 μg/mlであった。

一方、FOM, DKB, CLDMのMICはそれぞれ3.13~>100 μg/ml, 0.39~100 μg/ml, 0.025~>100 μg/mlに分布しており、それぞれのピークはFOMが12.5 μg/ml, DKBが50 μg/ml, CLDMが0.025~0.05 μg/mlであった。

また、*H. influenzae* (3株) に対するCMXのMICは全て<0.025 μg/mlであり、FOM, DKB, CLDMのMICはそれぞれ3.13~12.5 μg/ml, 3.13~6.25 μg/ml, 12.5 μg/mlであった。

*Branhamella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*および嫌気性菌に対してもCMXのMICは極めて感受性の高い分布を示した。

図6. *S. pneumoniae* に対するMICの分布

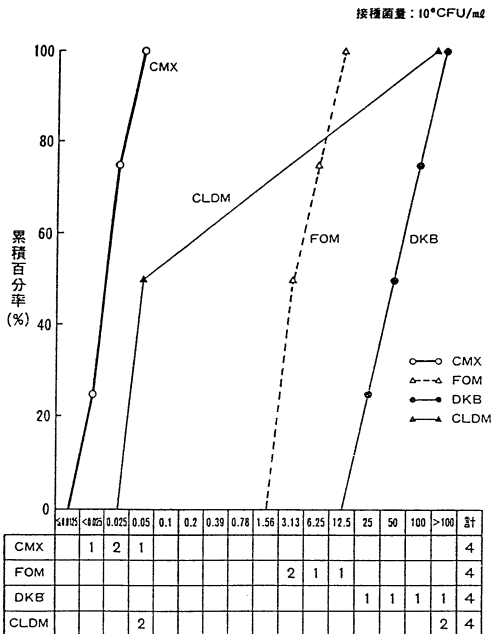


表13. 総投与量・投与回数別臨床効果

主治医判定

投与量	投与方法(回数)	著効	有効	やや有効	無効	計	U-検定
L-dose (60mg 以下)	1回	10 (47.6)	8 (85.7)	2	1	21	n.s.
	1~2回	3 (37.5)	4 (87.5)	1	-	8	
H-dose (70~160mg)	1回	-	4 (100)	-	-	4	n.s.
	1~2回	1 (7.1)	9 (71.4)	4	-	14	

( ) 内は累積%

統一判定

投与量	投与間隔	著効	有効	やや有効	無効	計	U-検定
L-dose (60mg 以下)	1回	12 (57.1)	7 (90.5)	1	1	21	n.s.
	1~2回	6 (75.0)	8 (87.5)	1	-	8	
H-dose (70~160mg)	1回	4 (100)	-	-	-	4	n.s.
	1~2回	8 (57.1)	4 (85.7)	2	-	14	

( ) 内は累積%

X線判定

投与量	投与間隔	著効	有効	やや有効	無効	計	U-検定
L-dose (60mg 以下)	1回	2 (14.3)	6 (57.1)	2	4	14	n.s.
	1~2回	-	5 (83.3)	-	1	6	
H-dose (70~160mg)	1回	-	2 (100)	-	-	2	n.s.
	1~2回	2 (20.0)	1 (30.0)	2	5	10	

( ) 内は累積%

4. 至適用法・用量について

本試験における1%CMX鼻科用剤の用法・用量は、週1回ないし2回、1回につき1ml (CMXとして10mg力価)を原則として8週間の投与で実施した。

週毎の平均投与回数で層別すると、週1回投与群が25例、週1~2回投与群22例で、CMXの力価に換算すると週1回投与群では平均9.3mg力価、週1~2回投与群では平均15.2mg力価であり、それぞれについて臨床効果を比較すると、表9に示す如く主治医効果判定、委員会臨床効果判定およびX線所見による効果判定のいずれにおいても両群に統計学的な差は見られなかった。一方、総投与量の分布を見ると、表10に示

表10. 総投与量の分布

mg	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	計
1		2	1														3
2			1	1													2
3			1	8	1												11
4				1	4	3	1	2									11
5					2	2			1	1	1						7
6						2	2								1		5
7								1									1 2
8								1								1	2 4
9																	-
10																	2 2
計	-	2	3	10	7	7	4	4	1	1	-	1	-	-	2	5	47

表11. 投与量別臨床効果 (主治医判定)

総投与量 (mg)	著効	有効	やや有効	無効	計	U-検定
~30 (60.0)	3 (100)	2 (100)	-	-	5	n. s.
40~60 (41.7)	10 (41.7)	10 (83.3)	3	1	24	
70~90	-	9	-	-	9	n. s.
100~ (11.1)	1 (11.1)	4 (55.6)	4	-	9	
計	14 (29.8)	25 (83.0)	7	1	47	

投与量	著効	有効	やや有効	無効	計	U-検定
L-dose (60mg 以下)	13 (44.8)	12 (86.2)	3	1	29	z <sub>0</sub> =2.3803 p <sub>0</sub> =0.0173*
H-dose (70~160mg)	1 (5.6)	13 (77.8)	4	-	18	
計	14 (29.8)	25 (83.0)	7	1	47	

( ) 内は累積%

すように40~60mg力価の投与にピークが見られ、これらの投与群を基に全体を、30mg力価以下投与群、40~60mg力価投与群、70~90mg力価投与群および100mg力価以上投与群の4群にわけて総投与量別臨床効果の検討を行った。投与量別臨床効果は表11に示す通り、主治医判定においては、30mg力価以下投与群および40~60mg力価投与群では著効例が5例中3例 (60.0%) および24例中10例 (41.7%) に見られたのに対し、70~90mg力価投与群および100mg力価以上投与群では両群併せて18例中1例 (5.6%) のみで、主治医判定においては、60mg力価以下の投与群と70mg力価以上の投与群において統計学的な差が認められた。また統一判定 (表12) においては各投与群

表12. 投与量別臨床効果 (統一判定)

総投与量 (mg)	著効	有効	やや有効	無効	計	U-検定
~30 (80.0)	4 (100)	1 (100)	-	-	5	n. s.
40~60 (58.3)	14 (58.3)	7 (87.5)	2	1	24	
70~90	6	2	1	-	9	n. s.
100~	6 (66.7)	2 (88.9)	1	-	9	
計	30 (63.8)	12 (89.4)	4	1	47	

投与量	著効	有効	やや有効	無効	計	U-検定
L-dose (60mg 以下)	18 (62.1)	8 (89.7)	2	1	29	n. s.
H-dose (70~160mg)	12 (66.7)	4 (88.9)	2	-	18	
計	30 (63.8)	12 (89.4)	4	1	47	

( ) 内は累積%

間および60mg力価以下投与群と70mg力価以上投与群間に統計学的な差は認められず、また、有効率もほぼ同じ値を示した。更に60mg力価以下の投与群と70mg力価以上の投与群のそれぞれについて、週1回投与群と週1~2回投与群の臨床効果を比較すると、表13に示す如く主治医判定、統一判定、X線所見による効果判定とも臨床効

表13. 総投与量・投与回数別臨床効果

主治医判定							
投与量	投与方法(週)	著効	有効	やや有効	無効	計	U-検定
L-dose (60mg 以下)	1回	10 (47.6)	8 (85.7)	2	1	21	n.s.
	1~2回	3 (37.5)	4 (87.5)	1	-	8	
H-dose (70~160mg)	1回	-	4 (100)	-	-	4	n.s.
	1~2回	1 (7.1)	9 (71.4)	4	-	14	

( )内は累積%

統一判定

投与量	投与間隔	著効	有効	やや有効	無効	計	U-検定
L-dose (60mg 以下)	1回	12 (57.1)	7 (80.5)	1	1	21	n.s.
	1~2回	6 (75.0)	1 (87.5)	1	-	8	
H-dose (70~160mg)	1回	4 (100)	-	-	-	4	n.s.
	1~2回	8 (57.1)	4 (85.7)	2	-	14	

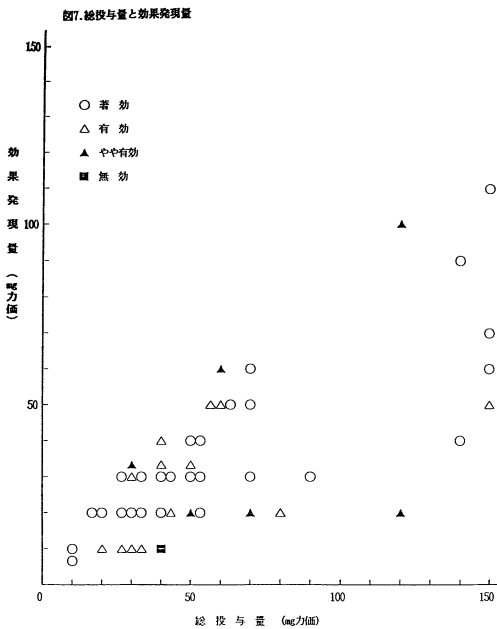
( )内は累積%

X線判定

投与量	投与間隔	著効	有効	やや有効	無効	計	U-検定
L-dose (60mg 以下)	1回	2 (14.3)	6 (57.1)	2	4	14	n.s.
	1~2回	-	5 (83.3)	-	1	6	
H-dose (70~160mg)	1回	-	2 (100)	-	-	2	n.s.
	1~2回	2 (20.0)	1 (30.0)	2	5	10	

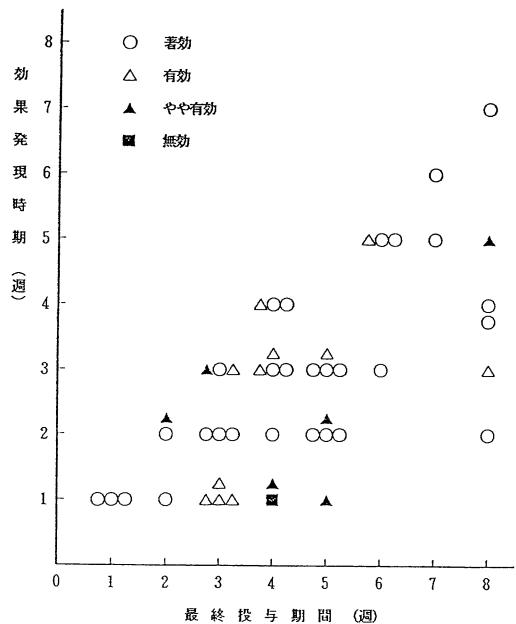
( )内は累積%

果に差は見られず、表9の投与回数のみを比較した結果とほぼ同じ結果を示した。



そこで更に、統一判定を用いて10mg力価毎の投与量とその臨床効果および1週毎の臨床効果の推移を経時的に求め、総投与量に対する臨床効果発現量および投与期間と効果発現時期について検討した。まず、総投与量と効果発現量の関係について図7に示した。総投与量90mg力価投与の症例について見てみると、最終的に著効と判定された症例であるが、既に30mg力価投与時点で著効の臨床所見が得られており、他の症例もほぼ同様の傾向が見られ、全症例の約85%の症例は50mg力価以下の投与でその最終的な臨床効果が得られている。また、最終投与期間と効果発現時期の関係は図8に示す通り、ほぼ全体が4~5週間で効果が認められている。

図8. 投与期間と効果発現時期



5. 副作用

今回集積された63例中脱落5例を除いた58例について安全性を検討した。副作用は58例中1例(1.7%)のみで、使用開始14日目に対象上顎洞と同一側に軽度

の眼搔痒感を訴えたが、継続投与において症状は消失した(表14)

表14. 安全性

	例数
副作用なし	57
副作用あり	1(1.7%)
計	58

副作用の内容

年齢	性別	症状	症状経過	因果関係
51歳	女性	左眼搔痒感	14日目に左眼搔痒感を訴えるも継続投与にて10日後に消失	関連がない

### 考 察

副鼻腔炎は、中耳炎、扁桃炎とならぶ耳鼻咽喉科領域における主要な感染症の1つであり、治療上、抗菌化学療法が大きな比重を占めている。

副鼻腔炎の抗菌化学療法の一環として、従来から局所療法が重視されてきており、これは、全身投与では不十分になりがちな病巣における薬剤濃度を局所投与により補うという考えに基づいているが、全身投与よりも効率的でしかも副作用の少ない治療法として位置づけようという積極的な考え方もある。

しかしながら、副鼻腔炎に対する局所化学療法剤は臨床医からの要望があるにも係わらず、開発が遅れているのが現状である。

従って、有効性と安全性の高い薬剤を副鼻腔炎局所治療剤として開発することが耳鼻咽喉科臨床から重要な課題になってきている。一方、副鼻腔炎からの検出菌の動向をみると<sup>4)</sup>、急性副鼻腔炎では*H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *S.aureus*が上位を占め、慢性副鼻腔炎では*S.aureus*, *C.N.S.*などのグラム陽性菌が上位を占め、次いで*P.aeruginosa*などのグラム陰性菌、*Peptostreptococcus*などの

嫌気性菌が高頻度に検出されている。

このような傾向は、化膿性中耳炎の場合と類似しており<sup>5)</sup>、抗菌化学療法にあたっては、副鼻腔炎に対しても化膿性中耳炎の治療とほぼ同じ考え方で薬剤の選択をすればかなりの治療効果が期待出来るものと推察される。

そこで、今回、著者等は、有効菌種として*Streptococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *E.coli*, *Citrobactor*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *H.influenzae*, *Bacteroides*が認められており、更に局所使用において*S.aureus*, *P.aeruginosa*が認められ、既に中耳炎・外耳炎に対して効能を取得しているCMX耳科用(ベストロン<sup>®</sup>耳科用)を上顎洞穿刺注入により、副鼻腔炎に臨床応用し、その鼻科用局所治療剤としての有効性、安全性について、多施設統一プロトコールにより検討した。

今回の成績については、既に記述した通りであるが、臨床効果は、主治医判定で83.0%の有効率で、また、統一判定における有効率は89.4%でいずれの疾患にたいしても高い有効率が得られ、またX線所見による効果判定ならびに細菌学的検討における菌陰性化率からも副鼻腔炎に対するCMX鼻科用剤としての有用性が強く示唆された。

また、今回は、CMX鼻科用剤の臨床的至適用法・用量についても併せて検討したが、週毎の投与回数では、週1回投与群と週1~2回投与群において臨床効果に統計学的な差は見られず、むしろ週1回投与群の方がやや高い有効率を示しており、臨床的な投与方法としては、週1回でも良いのではないかと思われた。

更に、統一判定における総投与量別臨床効果においては、各投与群間および60mg力価以下の投与群と70mg力価以上の投与群間に統計学的な差は見られず、また、有効率もほぼ同じ値を示したことから、各投与群の最終的

な有効性に差はなかったものと考えられる。今回の検討では全症例の約85%がCMX50mg力価以下の投与で最終的な臨床効果が得られており、60mg力価以上の継続投与において更に臨床所見の改善が期待できる症例は、ごく限られた症例であり、投与期間についてもほぼ全体の症例が4～5週間の投与で効果が認められている。

以上の結果より、CMX鼻科用剤は副鼻腔炎に対する局所療法剤として極めて有用な薬剤であり、更に、本剤の臨床的評価をすすめていく上では、週1回、1回につき1ml (CMX10mg力価)の投与で、4～5週間の継続投与が妥当であると思われる。

#### ま と め

副鼻腔炎の上顎洞注入療法における1% CMX鼻科用剤の有用性を検討するため週1～2回、原則として8週間連続投与して以下の結果を得た。

1. 主治医判定による臨床効果は、急性副鼻腔炎100% (14/14)、慢性副鼻腔炎76.2% (16/21)、慢性副鼻腔炎急性増悪症75.0% (9/12)と優れた有効率を示した。
2. 統一判定基準によって判定された臨床効果は、急性副鼻腔炎100% (14/14)、慢性副鼻腔炎81.0% (17/21)、慢性副鼻腔炎急性増悪症91.7% (11/12)と、主治医判定同様優れた有効率を示した。
3. X線所見による効果判定は、急性副鼻腔炎85.7% (6/7)、慢性副鼻腔炎42.9% (6/14)、慢性副鼻腔炎急性増悪症54.5% (6/11)であった。
4. 細菌学的効果における陰性化率は92.0% (23/25)で、菌交代を併せた除菌率では100% (25/25)であった。
5. 上顎洞注入療法におけるCMX鼻科用剤の至適用法・用量としては、週1回、1回につき1ml (CMXとして10mg力価)を4～5週間継続投与することで十分な臨床効

果が得られた。

以上の成績より、CMX鼻科用剤は、副鼻腔炎に対する局所治療剤として有用性の高い薬剤であると結論された。

#### 文 献

- 1)千寿製薬株式会社 伊丹研究所レポート
- 2)松根彰志 他：副鼻腔炎における Cefmenoxime (CMX) 洞内局注の効果—実験的副鼻腔炎家兎を用いた組織化学的観察—。耳鼻臨床投稿中。
- 3)馬場駿吉 他：副鼻腔炎に対する Pipemidic acid の薬効評価。耳鼻 26:863—876, 1980.
- 4)馬場駿吉 他：副鼻腔炎に対する Ciprofloxacin (BAY o 9867) の薬効評価。耳鼻 33:337—354,1987.
- 5)馬場駿吉：抗生物質の使い方 —耳鼻科医の立場から—。JOHNS 1 : 1027—1032, 1985.
- 1)名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室
- 2)旭川医科大学耳鼻咽喉科学教室
- 3)東北大学医学部耳鼻咽喉科学教室
- 4)公立刈田病院耳鼻咽喉科
- 5)山形市立病院済生館耳鼻咽喉科
- 6)順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室
- 7)東京女子医科大学耳鼻咽喉科学教室
- 8)東邦大学医学部耳鼻咽喉科学教室
- 9)東海大学医学部耳鼻咽喉科学教室
- 10)京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室
- 11)三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室
- 12)福井医科大学耳鼻咽喉科学教室
- 13)大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室
- 14)市立吹田市民病院耳鼻咽喉科
- 15)大阪回生病院耳鼻咽喉科
- 16)広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室
- 17)山口大学医学部耳鼻咽喉科学教室
- 18)大分医科大学耳鼻咽喉科学教室
- 19)鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

20) 国分中央病院耳鼻咽喉科

21) 東京総合臨床検査センター研究部