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

岩　沢　武　彦
札幌逓信病院耳鼻咽喉科

新合成 Cephalosporin (CEPs) 系抗生物質 Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) に関して，その試験管内抗菌力，血中濃度，臓器組織内濃度測定などの基礎的検討を行なうとともに，耳鼻咽喉科領域の感染症に対して臨床応用した結果，つぎのとおりの成績がえられた。

Cefmenoxime の試験管内抗菌力は，寒天平板希釈法で各標準菌株のグラム陽性，陰性菌に対して強い抗菌力を有し Broad spectrum であった。耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌80株に対して0.39～6.25 μg/ml の範囲内に感受性分布がみられ，その MIC の Peak は 1.56 μg/ml に認められた。病巣分離の *Escherichia coli* 25株，*Proteus mirabilis* 24株，*Klebsiella pneumoniae* 20株に対して Cefmenoxime は，≦0.2～0.78 μg/ml に MIC が分布し，その Peak は ≦0.2 μg/ml であった。また，*Pseudomonas aeruginosa* 60株に対して Cefmenoxime は，6.25～50 μg/ml の範囲内に MIC が分布し，その MIC の Peak は12.5 μg/ml であった。

Cefmenoxime の血中濃度は，薄層カップ法で500 mg 静注15分後に31.7 μg/ml の最高値に達し，30分後に18.9 μg/ml に減少し，静注6時間後には0.14 μg/ml の血中活性値を測定した。

Cefmenoxime の臓器組織内濃度は，500 mg 静注1時間後に摘出したヒト口蓋扁桃（4例）に1.9 μg/g（血中濃度7.7 μg/ml）と上顎洞粘膜（6例）に1.5 μg/g（血中濃度7.6 μg/ml）の組織内活性値を測定しえた。

耳鼻咽喉科領域の代表的な急性および慢性感染症28例に対して Cefmenoxime 静注療法を行ない臨床治療効果を検討した結果，著効14例，有効10例およびやや有効4例となり，その有効率は著効，有効例を合算すると24例85.7%の成績がえられた。本剤静注療法にさいして，とくに臨床的に副作用の発現は認められなかった。

緒　　言

耳鼻咽喉科領域における感染症の分離菌は，その感染病巣から耐性ブドウ球菌，*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性球菌と *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp., *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* sp. などに加え，ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌や嫌気性菌が多く見出される傾向にある。

最近，とくに β-lactam 系のうち，Cephalosporin (CEPs) 系抗生物質の開発が著しく進歩発展し，グラム陽性球菌のみならずグラム陰性桿菌に対する抗菌力がかなり増強され，抗菌スペクトルも拡大し，また β-lactamase に対しても強い抵抗性を有する CEPs 系抗生物質が出現するようになってきた。

新抗生物質 Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は，武田薬品中央研究所で開発され，既存の CEPs 系抗生物質の注射剤よりグラム陰性桿菌に対してかなり抗菌力が強く，しかも β-lactamase に対しても安定性の高い新しい合成 CEPs 系抗生物質として登場した。

新合成 CEPs 系抗生物質 CMX の物理化学的性状は，その外観は白色ないし帯橙淡黄色の結晶または結晶性の粉末であり，溶解性はジメチルスルホキシドに易溶，メタノールに極めて難溶，水，エタノールまたはアセトンにはほとんど不溶である。CMX の化学構造式は，

Fig. 1 Chemical structure of CMX

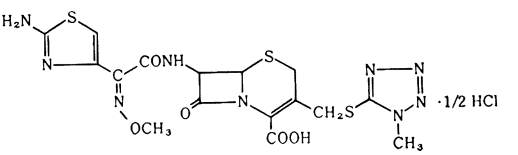

Fig. 1 に示したとおり，7位側鎖に Aminothiazolyl-methoxyiminoacetyl 基を有し，また3位側鎖に Tetrazole 環を有している。

CMX の毒性試験では，動物実験で急性，亜急性および慢性毒性実験で著変がなく，また胎仔催奇形作用なども認められないという[1]。

著者は，今回新合成 CEPs 系抗生物質 CMX について，試験管内抗菌力，血中濃度および臓器組織内濃度測定などの基礎的検討を行うとともに，本剤を耳鼻咽喉科領域における急性および慢性感染症に臨床応用した結果，良好な成績がえられたので，その概要を報告する。

1. 試験管内抗菌力

1) 実験方法

CMX の試験管内抗菌力の測定方法は，日本化学療法学会 MIC 小委員会の指示基準にしたがい，寒天平板希釈法により，被検菌の最小発育阻止濃度 Minimum inhibitory concentration (MIC) を調べた。すなわち，抗菌力試験培地は，Heart infusion agar (栄研) を使用し，培地接種菌は Trypto soy agar (栄研) により37℃で18時間培養を行なった。培地接種菌量は，グラム陽性菌の場合，10^6 cells/ml，グラム陰性菌は 10^8 cells/ml を前記培地に画線塗抹し，37℃で24時間孵卵器内で培養後，培地上における菌集落発生の有無を肉眼的観察により判定を行ない，その接種菌の MIC 値を測定した。

CMX の抗菌力試験にさいして使用した被検菌株は，各研究機関から分与をうけた標準菌25株，化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した Coagulase 陽性ブドウ球菌80株と病巣分離の *Escherichia coli* 25株，*Proteus mirabilis* 24株，*K. pneumoniae* 20株および *P. aeruginosa* 60株で，これらについて CMX および他の比較抗生物質の抗菌力を調べた。

2) 実験成績

各標準菌株の抗菌力試験の成績は，Table 1 に示したとおりで，CMX はグラム陽性球菌の *Staphylococcus aureus* group は 0.78～1.56 μg/ml の MIC を示し，*S. pyogenes, S. pneumoniae* は<0.1 μg/ml の低い MIC であり，*Bacillus subtilis* は 0.78～1.56 μg/ml, *Micrococcus luteus* は <0.1 μg/ml, *Corynebacterium diphtheriae* は 0.39 μg/ml の MIC であり，他の比較した Cefoperazone (CPZ), Cephacetrile (CEC), Ceftezole (CTZ) および 6059-S などの CEPs 系抗生物質より数段階抗菌力がまさっていた。また，グラム陰性菌に対して CMX は，Table 2 に示したとおり，*E. coli* には 0.1～0.2 μg/ml, *Proteus vulgaris, P. mirabilis* には<0.1 μg/ml, *K. pneumoniae* にも<0.1 μg/ml とそれぞれ極めて低い MIC で菌の発育阻止が可能であった。*P. aeruginosa* には12.5～25 μg/ml とやや MIC が高く，*Salmonella typhi, Shigella flexneri* には <0.1 μg/ml の低い MIC を示した。

Table 1 Comparison of antibacterial spectrum of cephalosporins

A) Gram-positive bacteria (10^6 cells/ml)
MIC (μg/ml)

Test organisms	CMX	CPZ	CEC	CTZ
S. aureus 209 P JC-1	0.78	0.78	0.39	0.1
S. *aureus* TERAJIMA	1.56	1.56	0.78	0.39
S. aureus NEUMANN	1.56	1.56	0.78	0.39
S. aureus SMITH	1.56	1.56	0.39	0.2
S. pyogenes DENKEN	0.1	0.1	0.39	0.2
S. pyogenes COOK	0.1	0.2	0.78	0.39
S. pyogenes DICK	0.1	0.1	0.39	0.2
S. pneumoniae Type Ⅲ	0.1	0.1	0.2	0.39
B. subtilis PCI 219	1.56	0.39	0.2	0.1
B. subtilis ATCC 6633	0.78	0.39	0.1	0.1
M. luteus PCI 1001	0.1	0.39	0.39	0.39
C. diphtheriae PW 8	0.39	1.56	0.78	0.78

Table 2 Comparison of antibacterial spectrum of cephalosporins

B) Gram-negative bacteria (10^8 cells/ml)
MIC (μg/ml)

Test organisms	CMX	CPZ	CEC	CTZ
E. coli NIHJ JC-2	0.2	0.39	25	6.25
E. coli IAM 1253	0.1	0.2	12.5	3.13
P. vulgaris OX-19	0.1	0.2	6.25	100
P. vulgaris ATCC 21100	0.1	0.2	25	100
P. mirabilis PR-4	0.1	0.2	12.5	12.5
K. pneumoniae Type 22	0.1	0.1	12.5	3.13
K. pneumoniae 602	0.1	0.1	12.5	6.25
P. aeruginosa X-39	25	3.13	>100	>100
P. aeruginosa DENKEN	12.5	3.13	>100	>100
P. aeruginosa NCTC 10490	12.5	3.13	>100	>100
P. aeruginosa IAM 11027	25	3.13	>100	>100
S. typhi T-287	<0.1	0.2	12.5	50
S. flexneri 2a	<0.1	<0.1	12.5	1.56

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した Coagulase 陽性ブドウ球菌80株に対する CMX の抗菌力は，Table 3 に示したとおり，0.39～6.25 μg/ml の範囲内に感受性が分布し，とくに 0.78～3.13 μg/ml に MIC の集中化

Table 3 Comparison of antibacterial activity of CMX with that of cephalosporins against 80 coagulase positive staphylococcal strains

Drugs	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
	≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
CMX		13	18	38	9	2				
CEZ	4	17	15	14	11	12		5	2	
CEG	1	4	2	5	19	31	12	4		2
CED	3	9	5	2	7	22	17	7	4	4
CEX	3	3	4	12	17	25	11			5
CEPR	51	11	11	3		1	1			2
CET	44	18	10	1	1	3				3
CER	40	8	9	5	2	8	1	2	1	4
CTZ	19	23	16	9	5	3	2	1	2	
CEC		9	34	22	10	3	2			
CPZ	2	1	10	29	23	8	4	2	1	
CTM	4	31	22	13	8	2				
6059-S					2	34	29	8	4	3

Table 4 Comparison of antibacterial activity of CMX with that of other antibiotics against 80 coagulase positive staphylococcal strains

Drugs	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
	≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
CMX		13	18	38	9	2				
PCG	11	6	5	5	8	10	2	9	10	14
ABPC	7	5	8	9	12	8	7	12	7	5
SM	3	1	5	7	17	3	1	2		41
KM	3	2	4	20	13	11	1	2		24
AKM	9	7	8	21	17	1	1	1	1	14
GM	38	11	17	2	5	2	3	1		1
EM	21	3	6	1	1		1		2	45
OL	5	4	13	8	4	2	2	8	5	29
LM	1		4	29	13	1			1	31
SPM					9	22	8	3	2	36
JM	5	2	8	19	17		2	8	6	13
LCM	4	3	15	17	3	4	2	1	1	30
TC	3	9	4	6	3	3	5	1		46
CP					3	8	27	8	9	25

がみられ，その MIC の Peak は1.56 μg/ml に認められた。なお，12.5 μg/ml 以上の高度耐性株は存在しなかった。CMX は，他の CEPs 系抗生物質 Cephapirin (CEPR), Cephalothin(CET), Cephaloridine (CER), Ceftezole (CTZ) などの注射剤に比べやや抗菌力が劣るが，その他の CEPs 系抗生物質と同等もしくはすぐれた抗菌力を有していた。また，CMX と CEPs 系抗生物質以外の他既知抗生物質との比較では，Table 4 に示したとおり，同等あるいは抗菌力がまさっていた。

病巣分離の *E. coli* 25株に対する CMX の抗菌力は，Table 5 に示したとおり，≦0.2～0.78 μg/ml の MIC の低濃度部分に集中し，その MIC の Peak は ≦0.2

Table 5 Comparison of antibacterial activity of CMX wtih that of other antibiotics against *E. coli*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
		≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
CMX	25	21	3	1							
ABPC	46				8	2	8	9	5		14
CBPC	46			2		2	6	9	4	14	9
ACPC	14									2	12
SBPC	26					3	5	5	6	4	3
AKM	7			1	4	1	1				
RSM	36						11	13	8		4
GM	43		9	15	14	5					
LVDM	47				4	7	20	7	7		2
CEX	14				1			6	6	1	
CED	25					3	1	2	13	3	3
CEZ	46				9	16	7	6	5	1	2
CTZ	25					16	7	2			
CEC	25					9	12	3	1		
CPZ	25	4	10	5	2	2	1	1			
6059-S	25	12	7	3	2	1					

Table 6 Comparison of antibacterial activity of CMX with that of other antibiotics against *P. mirabilis*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
		≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
CMX	24	22	2								
ABPC	18				1	2	9	2	1		3
ACPC	14									4	10
CBPC	27				12	8	3		4		
SBPC	26				3	7	12		4		
AKM	10										10
RSM	20					4	5	3	5	3	
GM	22			7	7	4	2		1		1
LVDM	20						1	7	4		8
CEX	18						2	3	6	2	5
CED	23						2	12	6	3	
CEZ	27					8	15	3		1	
CEPR	24					2	4	7	9	2	
CTZ	23				1	12	6	2	1	1	
CEC	24					2	4	11	6	1	
CPZ	24		2	6	10	3	2	1			
6059-S	24	11	6	1		4	2				

Table 7 Comparison of antibacterial activity of CMX with that of other antibiotics against *K. pneumoniae*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
		≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
CMX	20	15	3	2							
ABPC	7					1			1		5
ACPC	7										7
CBPC	15						1	1			13
SBPC	16						2				14
AKM	2						2				
RSM	16				1	8	3	2	1		1
GM	17	6		7	4						
LVDM	29				2	2	15	6			4
CEX	8			1		2	1	4			
CED	20						2	9	6	3	
CEZ	18				8	7	1	1	1		
CEPR	15					4	8			1	2
CTZ	20				10	7	2	1			
CEC	20				1	2	9	6	2		
CPZ	20	3	7	5	2	1	1	1			
6059-S	20	9	6	3	2						

μg/ml に認められ，他比較薬剤よりはるかに抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *P. mirabilis* 24株に対する CMX の抗菌力は，Table 6 に示したとおり，≦0.2～0.39 μg/ml に MIC が集中し，その MIC の Peak は≦0.2 μg/ml にみられ，他の CEPs 系抗生物質を含めた比較薬剤より CMX の抗菌力がまさっていた。

病巣分離の *K. pneumoniae* 20株に対する CMX の抗菌力は，Table 7 に示したとおり，≦0.2～0.39 μg/ml に MIC の集中化がみられ，その MIC の Peak は 0.2 μg/ml に認められ，他比較薬剤よりかなり低い MIC で高感受性を示した。

病巣分離の *P. aeruginosa* 60株に対する CMX の抗菌力は，Table 8 に示したとおり，6.25～50 μg/ml の比較的高濃度部分に MIC が分布し，その MIC の Peak は12.5 μg/ml を示したが，他の比較した Aminoglycosides (AGs) 系抗生物質より抗菌力はやや劣るが，他の一連の抗緑膿菌性抗菌物質とほとんど同等もしくは1，2段階程度 MIC が低かった。

2. 血 中 濃 度

1) 実験方法

CMX の血中濃度の測定方法は，肝，腎機能正常の Volunteer の健康成人3例について，CMX 500 mg（5%グルコース 20 ml 溶解）を3分間を要して One shot 静注後，15分，30分，1時間，2時間，4時間および6時間まで経時的に肘静脈から採血を行ない，その分離血清について *P. mirabilis* ATCC 21100 株を標示菌とした薄層カップ法で CMX の血中活性値を測定した。CMX の標準液は，CMX の標準品をモニトロール I で希釈して作製した。なお CMX と Ceftizoxime (CZX) 500 mg 静注後の血中濃度の時間的推移を比較した。

2) 実験成績

CMX の血中濃度は，前記の実験方法にしたがい測定した結果，Table 9，Fig. 2 に示したとおり，3例平均値が本剤静注15分後に 31.7 μg/ml の血中濃度の最高値に達し，30分後に 18.9 μg/ml に血中活性値は減少し始めた。さらに，静注1時間後には 8.4 μg/ml の活性値を測定し，2時間後に 3.1 μg/ml，4時間後に0.74 μg/ml と著しく低値になり，静注6時間後には 0.14 μg/ml のみ血中に残存していた。

CZX 500 mg 静注後の血中濃度は，Table 10 に示したとおり静注15分後に 32.9 μg/ml と血中濃度の最高値になり，30分後に 21.8 μg/ml に減少し始め，さらに静

Table 8 Comparison of antibacterial activity of CMX with that of other antibiotics against *P. aeruginosa*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
		≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
CMX	60						12	26	18	4	
CBPC	60						2		3	21	34
SBPC	37						1	2	12	15	7
KSM	60							1	1	2	56
GM	60	2	5	2	14	17	6	6	6	1	1
PLB	60			2	9	23	14	2		3	7
CL	60						5	17	18	7	13
LVDM	60						2	1	8	17	32
DKB	60		8	12	22	8	10				
TOB	60		4	19	16	12	6	2	1		
AMK	33			3	5	14	7	2	2		
CPZ	60			2	5	16	22	8	4	1	2
6059-S	60					2	7	24	16	8	3

Table 9 Serum concentration of CMX in normal adults (500 mg, i.v.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration (μg/ml)					
					¼ hr.	½ hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	T.I.	33	m	62	32.4	18.8	8.2	3.0	0.66	0.18
2	K.N.	30	m	68	28.8	17.2	7.6	2.8	0.62	0.10
3	N.M.	32	f	52	34.0	20.6	9.4	3.6	0.84	0.24
Average					31.7	18.9	8.4	3.1	0.74	0.14

Table 10 Serum concentration of CZX in normal adults (500 mg, i.v.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration (μg/ml)					
					¼ hr.	½ hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	A.G.	25	f	48	32.4	20.8	13.6	7.0	2.2	0.6
2	C.H.	32	m	72	33.6	21.6	15.2	7.2	2.9	0.8
3	T.I.	50	m	70	32.8	23.0	14.8	6.8	2.4	0.8
Average					32.9	21.8	14.5	7.0	2.4	0.7

Fig. 2 Serum concentration of CMX in normal adults(500 mg, i.v.)……average of 3 cases

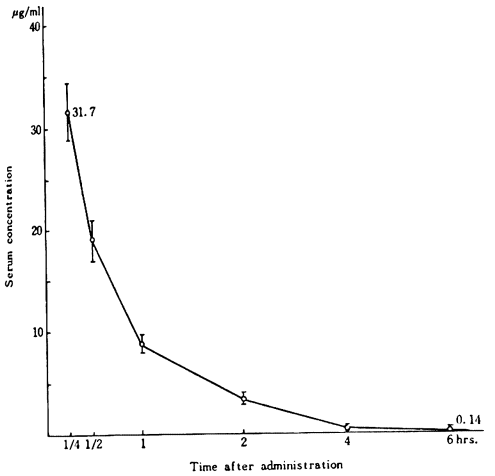

Fig. 3 Comparison of serum concentration of CMX with that of CZX in normal adults (500 mg, i.v.) …… average of 3 cases

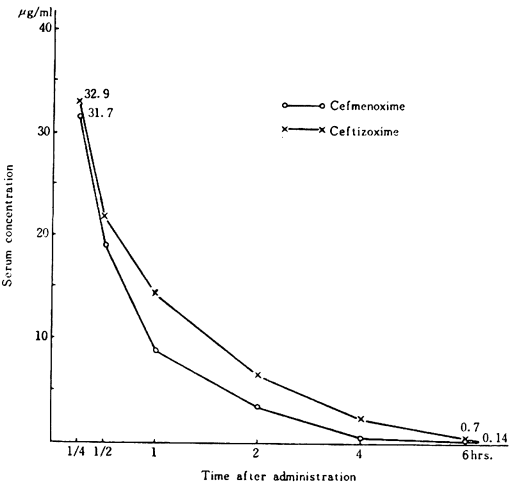

Table 11 Comparison of concentration of CMX in serum with that in tissues
(One hour after intravenous injection of CMX 500 mg)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissue removed	Serum concentration (μg/ml)	Tissues concentration (μg/g)
1	N.K.	34	m	64	Palatine tonsilla (L)	7.8	2.2
2	N.K.	34	m	64	Palatine tonsilla (R)	7.8	2.0
3	I.T.	30	m	62	Palatine tonsilla (L)	7.6	1.8
4	I.T.	30	m	62	Palatine tonsilla (R)	7.6	1.6
Average						7.7	1.9
1	M.I.	17	m	44	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	7.4	1.6
2	M.I.	17	m	44	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	7.4	1.4
3	M.N.	30	f	46	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	8.0	1.8
4	M.N.	30	f	46	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	8.0	1.6
5	S.T.	56	f	45	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	7.2	1.2
6	K.S.	34	m	72	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	7.6	1.4
Average						7.6	1.5

注1時間後には14.5 μg/ml，2時間後に7.0 μg/ml を測定し，4時間後には2.4 μg/ml の著しく低値になり，静注6時間後には0.7 μg/ml の血中活性値を測定した。

CMX と CZX との血中濃度の比較は，Fig. 3 に示したとおり，両者おおむね類似した血中の時間的消長傾向がみられたが，CZX がわずかに高い活性値を示した。

3. 臓器組織内濃度

1) 実験方法

CMX 500 mg 静注後の臓器組織内濃度の測定方法は，CMX 500 mg 静注1時間後の手術時に摘出したヒト口蓋扁桃4例と上顎洞粘膜6例の切除組織片の各1gを破砕乳化させ，その組織乳化液を0.1 M Phosphate buffer (pH 7.0) で5倍希釈を行ない氷庫保存により18時間浸漬させ，その遠沈上清液を用い薄層カップ法により臓器組織内の CMX の活性値を測定した。同時に採血を行ない血中濃度をも併せ測定した。

2) 実験成績

CMX 500 mg 静注後の臓器組織内濃度は，前記の実験方法にしたがい測定した結果，Table 11に示したとおり，ヒト口蓋扁桃4例の平均値は 1.9 μg/g の組織内活性値を測定し，その時点における血中濃度は 7.7 μg/ml であった。また，上顎洞粘膜6例の平均値は 1.5 μg/g の活性値を測定し，そのさいの血中濃度は7.6 μg/ml であった。

4. 臨床使用成績

1) 使用対象

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性および慢性感染症，すなわち，Table 12に示したとおり，急性化膿性中耳炎1例，慢性化膿性中耳炎8例，耳・鼻癌6例，急性上顎洞炎4例，急性腺窩性扁桃炎8例および扁桃周囲膿瘍1例，総計28例（男17例，女11例）を CMX 静注療法の使用対象とした。

2) 使用方法

CMX の使用方法は，通常，高齢者，小児，妊婦および本剤の皮内反応陽性者を除外し，CMX を1日1～2 g（5%グルコース 20～30 ml 溶解）を1～2回2～3分間を要して緩徐静注を行った。

なお，CMX 静注療法にさいして，各疾患の感染病巣局所の膿汁または分泌物中から病原菌の分離同定を行い，その分離菌の MIC を測定して臨床治療効果を検討する場合の参考資料とした。CMX の臨床治療効果を検討する関係上，本剤使用中は他の化学療法剤の併用はいっさい行わなかった。

3) 治療効果の判定基準

CMX 静注療法の治療効果の判定基準は，いちおう，便宜的に著効，有効，やや有効および無効の4段階に区分判定した。すなわち，CMX 静注後5日以内に全身状態回復し，自覚症状軽快，感染病巣の菌培養が陰性化，局所の発赤，浮腫，腫脹あるいは排膿などが消失治癒したものを Excellent 著効（卄），同様な状態が10日以内に消失治癒したものを Good 有効（卄），CMX 静注後10日以上治癒に日数を要したものを Fair やや有効(+)，CMX 静注開始後まったく症状の改善治癒の傾向が認められなかったものを Poor 無効（−）と判定した。

Table 12 Diseases treated with CMX

Diagnosis \ Sex	Male	Female	Total
Acute purulent otitis media		1	1
Chronic purulent otitis media	5	3	8
Furuncle of the ear or nose	4	2	6
Acute maxillary sinusitis	2	2	4
Acute lacunar tonsillitis	5	3	8
Peritonsillar abscess	1		1
Total	17	11	28 cases

4) 臨床治療成績

耳鼻咽喉科領域の急性および慢性感染症28例に対して CMXの静注療法を行った結果，Table 13，14 に示したとおりとなったが，以下各疾患別に CMX の治療成績を詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎：本疾患1例に対して CMX を1日 1g を1回 One shot 静注療法を行った結果，Table 13に示したとおり，静注2日で耳痛，耳内閉塞感が軽快，耳漏停止，鼓膜の膨隆が消失，菌培養は陰性化し，治療4日で外耳道内が乾燥し，難聴，鼓膜の穿孔，発赤が消退し治癒した。本症例の耳漏中から *S. aureus* (0.78 μg/ml) 1株を分離同定した。

本症に対する CMX の治療効果は，臨床的に著効であった。

ii) 慢性化膿性中耳炎：本疾患8例に対する CMX を1日 1g を1回 One shot 静注療法を行った結果，Table 13 に示したとおり，静注後平均5日で膿性耳漏は消失，耳内閉塞感が軽快した。治療平均11日で外耳道および鼓室内は乾燥し，菌培養が陰性化，難聴，鼓膜穿孔，肉芽組織などは消退して耳内所見は改善した。本症の耳漏中から単独感染は *S. aureus* (1.56～6.25 μg/ml) 3株，混合感染は *Proteus inconstans* と *Corynebacterium* 1例，*Staphylococcus epidermidis* (3.13 μg/ml) と *S. pyogenes* (0.2 μg/ml) 1例を分離同定した。

本症8例に対する CMX の治療効果は，有効5例およびやや有効3例の成績がえられた。

Table 13 Therapeutic results of CMX (No. 1)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC (μg/ml)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (g)	Term (days)	Total dose (g)				
1	K.M.	32	f	Acute purulent otitis media	*S. aureus*	0.78	1	4	4	2	4	−	++
2	K.T.	38	f	Chronic purulent otitis media	*P. inconstans* *Corynebacterium*		1	8	8	4	8	−	++
3	K.S.	37	m	Chronic purulent otitis media	*S. epidermidis* *S. pyogenes*	3.13 0.2	1	8	8	4	8	−	++
4	K.K.	42	f	Chronic purulent otitis media (L)	*S. aureus*	1.56	1	12	12	7	12	−	+
5	K.K.	42	f	Chronic purulent otitis media (R)	*S. aureus*	1.56	1	10	10	4	10	−	++
6	C.A.	52	m	Chronic purulent otitis media (L)	*S. aureus*	6.25	1	18	18	8	18	−	+
7	C.A.	52	m	Chronic purulent otitis media (R)	*P. aeruginosa*	25	1	18	18	8	18	−	+
8	T.H.	53	m	Chronic purulent otitis media (L)	*P. aeruginosa*	12.5	1	8	8	4	8	−	++
9	T.H.	53	m	Chronic purulent otitis media (R)	*P. aeruginosa*	12.5	1	8	8	4	8	−	++
10	T.K.	21	f	Furuncle of ear	*S. aureus*		1	4	2	4	4	−	+++
11	R.S.	22	f	Furuncle of ear	*S. aureus*	1.56	1	5	5	3	5	−	+++
12	S.T.	43	m	Furuncle of ear	*S. aureus*	0.78	1	4	4	2	4	−	+++
13	Y.M.	51	m	Furuncle of ear	*S. aureus*	1.56	1	4	4	2	4	−	+++
14	G.N.	64	m	Furuncle of nose	*S. epidermidis*	0.78	1	4	4	2	4	−	+++
15	R.Y.	48	m	Furuncle of nose	No culture		1	4	4	2	4	−	+++

iii) 耳・鼻癤：本疾患6例に対して CMX を1日 1 g を1回 One shot 静注療法を行った結果，Table 13 に示したとおり，CMX 静注平均3日で疼痛軽快，排膿停止，菌培養が陰性化し，CMX 静注平均4日で耳・鼻の発赤，腫脹が消退し治癒した。本症の膿汁中から *S. aureus* (0.78～1.56 μg/ml) 4株，*S. epidermidis* (0.78 μg/ml) 1株を分離同定し，他の1例は培養しえなかった。

本症6例に対する CMX の治療効果は，すべて6例とも著効であった。

iv) 急性上顎洞炎：本疾患4例に対して CMX を1日 1 g を1回 One shot 静注療法を行った結果，Table 14に示したとおり，CMX 静注平均5日で頭痛，頬部疼痛，膿性鼻漏，鼻閉塞感などが軽快消失し，治療平均10日で固有鼻腔は清浄，菌培養が陰性化，中鼻道の排膿停止，同粘膜の発赤，浮腫，X線所見で陰影が消退し治癒した。本症の膿汁中から単独感染は *S. epidermidis* (0.78～1.56 μg/ml) 2株，混合感染は *S. epidermidis* (1.56 μg/ml) と *K. pneumoniae* (0.78 μg/ml)，*S. epidermidis* (3.13 μg/ml) と *S. pyogenes* (<0.1 μg/ml) の

Table 14 Therapeutic results of CMX (No. 2)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC (μg/ml)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (g)	Term (days)	Total dose (g)				
16	K.S.	37	f	Acute maxillary sinusitis	*S. epidermidis*	1.56	1	8	8	4	8	−	++
17	R.T.	34	f	Acute maxillary sinusitis	*S. epidermidis* *K. pneumoniae*	1.56 0.78	1	10	10	4	10	−	++
18	Y.Y.	33	m	Acute maxillary sinusitis	*S. epidermidis* *S. pyogenes*	3.13 <0.1	1	13	13	5	13	−	+
19	M.Y.	33	m	Acute maxillary sinusitis	*S. epidermidis*	0.78	1	9	9	5	9	−	++
20	M.N.	50	m	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *S. aureus*	<0.1 1.56	1	4	4	2	4	−	+++
21	T.F.	26	m	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *S. aureus*	<0.1 1.56	1	4	4	2	4	−	+++
22	T.I.	32	m	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *S. aureus*		1	4	4	2	4	−	+++
23	T.S.	25	m	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *H. influenzae*		1	5	5	3	5	−	+++
24	M.N.	18	f	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *H. influenzae*	<0.1	1	4	4	2	4	−	+++
25	K.E.	35	f	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *K. pneumoniae*	<0.1 0.78	1	4	4	2	4	−	+++
26	Y.N.	31	m	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *Neisseria*	<0.1	1	6	6	3	6	−	++
27	M.K.	50	f	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *S. faecalis*	<0.1	1	4	4	2	4	−	+++
28	S.M.	32	m	Peritonsillar abscess	*S. pyogenes*	0.2	2	6	12	3	6	−	++

2例を分離同定した。

本症4例に対する CMX の治療効果は，有効3例およびやや有効1例の結果がえられた。

v）急性腺窩性扁桃炎：本疾患8例に対して CMX を1日 1g を1回 One shot 静注を行った結果，Table 14に示したとおり，CMX 静注平均2日で解熱，咽頭痛，嚥下痛が軽快，扁桃の膿栓子は消失した。CMX 静注平均4日で自覚症状は軽快し，扁桃の発赤，浮腫，腫脹などは消退し治癒した。扁桃の膿栓子から混合感染は，*S. pyogenes* (<0.1 μg/ml) と *S. aureus* (1.56μg/ml) を3例，*S. pyogenes* (<0.1 μg/ml) と *H. influenzae* を2例，*S. pyogenes* (<0.1 μg/ml) と *S. pneumoniae* (0.78 μg/ml) を1例，*S. pyogenes* (<0.1 μg/ml) と *Neisseria* を1例，*S. pyogenes* (<0.1 μg/ml) と *Streptococcus faecalis* の1例を分離同定した。

本症8例に対する CMX の治療効果は，著効7例および有効1例の成績がえられた。

vi）扁桃周囲膿瘍：本症1例に対してあらかじめ切開排膿を行った後，CMX を1日 2g を2回に分け One shot 静注療法を行った結果，Table 14に示したとおり，CMX 静注3日で全身状態回復し，解熱，咽頭痛，嚥下痛軽快，切開創からの排膿は停止し，菌培養は陰性化した。CMX 静注6日後には，切開創が癒合，創周縁の発赤，浮腫，腫脹などは消退し治癒した。本症の切開膿汁中から *S. pyogenes* (0.2 μg/ml) を分離同定した。

本症に対する CMX の治療効果は，臨床的に有効で

Table 15 Efficacy of CMX classified by clinical diagnosis

Diagnosis \ Efficacy	Excellent (卅)	Good (卄)	Fair (+)	Poor (−)	Total
Acute purulent otitis media	1				1
Chronic purulent otitis media		5	3		8
Furuncle of the ear or nose	6				6
Acute maxillary sinusitis		3	1		4
Acute lacunar tonsillitis	7	1			8
Peritonsillar abscess		1			1
Total	14	10	4		28 cases
	24 cases 85.7%				

Table 16 Efficacy of CMX by species clinical isolates

Clinical isolates \ Efficacy	Excellent (卅)	Good (卄)	Fair (+)	Poor (−)	Total
S. aureus	5	1	2		8
S. aureus *S. pyogenes*	3				3
S. epidermidis	1	2			3
S. epidermidis *S. pyogenes*		1	1		2
S. epidermidis *K. pneumoniae*		1			1
S. pyogenes		1			1
S. pyogenes *H. influenzae*	2				2
S. pyogenes *K. pneumoniae*	1				1
S. pyogenes *Neisseria*		1			1
S. pyogenes *S. faecalis*	1				1
P. inconstans *Corynebacterium*		1			1
P. aeruginosa		2	1		3
No culture	1				1
Total	14	10	4		28 cases

あった。

vii) 副作用：耳鼻咽喉科領域における急性および慢性感染症28例に対して CMX の静注療法を1日1gを1～2回を4～18日間にわたり行ったが，とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められなかった。

以上，新 CEPs 系抗生物質 CMX を耳鼻咽喉科領域の代表的な急性および慢性感染症28例に対して静注療法を行ない臨床効果を検討した結果，その疾患別治療効果は，Table 15に示したとおり，著効14例，有効10例およびやや有効4例となった。また，CMX の有効率は，著効，有効例を合算すると24例85.7%の成績がえられた。

CMX の静注療法の分離菌別治療効果は，Table 16に示したとおり，主として *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性球菌や *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *P. inconstans*, *H. influenzae* などのグラム陰性桿菌の混合感染例に有効例が認められた。

なお，CMX 静注療法の臨床治療効果と病巣分離菌の

Table 17 Interrelation between MIC and clinical response of CMX

Clinical response	Minimum inhibitory concentration									
	≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100 μg/ml
Excellent (卅)	⊙ ⊙ ⊙ ⊙ ⊙		○ × △ ○	○ ○ ○ ○						
Good (廾)	⊙ ⊙ ⊙		× △	○ × ×	×		● ●	●		
Fair (+)	⊙			○	×	○				
Poor (−)										

* ○ *S. aureus* 9 strains
× *S. epidermidis* 6 strains
△ *K. pneumoniae* 2 strains
● *P. aeruginosa* 3 strains
⊙ *S. pyogenes* 9 strains

MIC 値とは，Table 17 に示したとおり，両者間におおむね相関関係がみられ合致していた。

考　　按

最近の抗生物質の開発状況は，Penicillin (PCs) 系，CEPs 系などの β-lactam 系抗生物質と Aminoglycoside 系抗生物質およびその他となり，とりわけ CEPs 系の飛躍的な発展は真に刮目すべきものがある。

CEPs 系抗生物質（注射剤）は，いわゆる第一世代といわれる Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cefazolin (CEZ), CEC, CTZ, Cephapirin (CEPR) などに引き続き[2~4]，グラム陽性球菌に対する抗菌力はやや弱いが，*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *H. influenzae* などに対しても抗菌力を発揮する Cefotiam (CTM), Cefmetazole (CMZ), Cefamandole (CMD), Cefuroxime (CXM) などの第二世代の CEPs 系が登場した[3]。さらに，第三世代といわれる Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX), Ceftizoxime (CZX), 6059-S および CMX など *Serratia*, *P. aeruginosa* などに対しても抗菌力を有する CEPs 系が相ついで開発されるにいたった[5,6]。

新合成 CEPs 系抗生物質 CMX の試験管内抗菌力に関しては，自験例によると寒天平板希釈法で各標準菌株のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して従来の CEPs 系抗生物質より数段階程度抗菌力がまさっており，とくに *P. aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌に極めて強い抗菌力を有しているのが特徴的であり，CMX は，Broad spectrum の抗生物質といえよう。

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した Coagulase 陽性ブドウ球菌80株に対しては，0.39~6.25 μg/ml の範囲内に感受性が分布しており，その MIC の Peak は 1.56 μg/ml にみられ，他の比較 CEPs 系抗生物質と同等あるいはやや抗菌力が劣っていたが，12.5 μg/ml 以上の高度耐性株が認められなかったことは注目に値する。

病巣分離の *E. coli* 25株，*P. mirabilis* 24株，*K. pneumoniae* 20株に対する CMX の抗菌力は，≦0.2~0.78 μg/ml の極めて低い MIC の範囲内に分布し，その Peak はいずれも≦0.2 μg/ml であり，これらグラム陰性桿菌に対して，従来の CEPs 系抗生物質に比べかなり強い抗菌力が期待しえるように思われる。また，*P. aeruginosa* 60株に対して CMX の抗菌力は，6.25~50 μg/ml の範囲内にあり，その MIC の Peak は 12.5 μg/ml を示したが，他の AGs 系，CPZ などより数段階抗菌力が劣るが，他の抗緑膿菌性抗生物質と同等もしくは数段階すぐれているようである。さらに，CMX の

抗菌力の特徴は，*S. pyogenes*, *S. pneumoniae* に対しては CEZ より抗菌力が著しく強く，*H. influenzae*, *E. cloacae*, *Citrobacter freundii*, インドール反応陽性 *Proteus* および *Serratia marcescens* にも強い抗菌力を発揮し，しかも β-lactamase に対して強い抵抗性を示すといわれている[1,2]。

CMX の吸収，分布，排泄については，本剤 500 mg 静注後の血中濃度は薄層カップ法で静注15分後に31.7 μg/ml の最高値がえられ，30分後に18.9 μg/ml の低値になり減少傾向がみられ，静注6時間後にわずか 0.14 μg/ml の活性値を測定しえたにすぎない。CMX と CZX 500 mg 静注の血中濃度の比較では，両者おおむねその血中の時間的消長傾向は類似していたが，わずかに CZX の血中濃度が高かったが大差がなかった[6]. CMX の静注後は，生体内ではほとんど代謝されることなく，ほとんどそのまま尿中に排泄されるという。また，本剤の血中半減期は，CTM よりやや長く，尿中排泄率は静注後6時間までに約70～90%とされており，胆汁中への移行も比較的すぐれているといわれている[1]。

CMX の臓器組織内移行については，動物実験で腎がもっとも高く，ついで肝，肺，脾，心の順で移行するといわれる[1]。CMX 500 mg 静注1時間後では，ヒト口蓋扁桃（4例）に1.9 μg/g（血中濃度7.7 μg/ml）と上顎洞粘膜（6例）に1.5 μg/g（血中濃度7.6 μg/ml）の良好な移行がみられ，本剤の各臓器組織への抗菌活性物質の十分な移行が確認されたことになる。

耳鼻咽喉科領域における CMX の臨床使用成績に関しては，今回急性および慢性感染症28例に対して CMX 静注療法を行ない臨床治療効果を検討した結果，著効14例，有効10例およびやや有効4例となった。CMX の有効率は，著効，有効例を合算すると24例85.7%の良好な治療成績がえられ，当科領域の感染症に対して有用性の高い治療薬剤であることを証左する数値と思われる。

CMX の副作用については，耳鼻咽喉科領域における急性，慢性感染症28例に CMX を1日 1 g を1～2回，4～18日間にわたり静注療法を行ったが，とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められなかった。しかし，第28回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムでは，1424例の臨床使用例のうち33例（2.3%）に発疹，下痢，発熱などの副症状が僅少ながら報告されている[1]。本剤は，β-lactam 系抗生物質である関係上，とうぜんアレルギーあるいは消化器症状の発生が予測されるので十分慎重な投与態度がのぞましい。

文　献

1) 清水喜八郎，五島瑳智子，斉藤　篤，松本慶蔵，石神襄次，国井乙彦，河田幸道：第28回日本化学総会療法学会 新薬シンポジウムII SCE-1365。Chemotherapy 29(1)：88～95，1981

2) 岩沢武彦：Cefazolin に関する基礎的，臨床的研究。Chemotherapy 18 (5)：812～825，1970

3) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における Cephapirin に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 22 (8)：1368～1380，1974

4) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における Cephacetrile に関する基礎的，臨床的研究。耳鼻咽喉科展望 21 (4)：414～429，1978

5) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における Cefoperazone (T-1551) に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-6)：859～869，1980

6) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における Ceftizoxime に関する基礎的ならびに臨床的研究。耳鼻咽喉科臨床　投稿中

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFMENOXIME (SCE-1365) IN THE OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

TAKEHIKO IWASAWA
Clinic of otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

Basic and clinical investigations with cefmenoxime (CMX, SCE-1365) a new cephalosporin derivative, were performed with the results which might lead to the following conclusion :

1) *In vitro* antibacterial activity : The minimum inhibitory concentration of cefmenoxime was tested by an agar plate dilution method. Cefmenoxime results an excellent, broad spectrum antibacterial activity against standard strains of various bacteria. Cefmenoxime had same antibacterial spectrum like those of other cephalosporin antibiotics. The MIC of *Staphylococcus aureus* isolated from otorrhoea was distributed at a range from 0.39 to 6.25 μg/ml of cefmenoxime, showing its peak at 1.56 μg/ml. Other strains of *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* and *Klebsiella pneumoniae* were inhibited by ≦0.2 to 0.78 μg/ml of cefmenoxime. Cefmenoxime showed the MICs of 6.25 to 50 μg/ml, its peak at 12.5 μg/ml against 60 strains of pathogenic *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Concentration in serum : The serum level of cefmenoxime in healthy adults given 500 mg reached a maximum of 31.7 μg/ml at 15 minutes after intravenous injection. Even 6 hours after intravenous injection, clinical effective serum cefmenoxime concentration of 0.14 μg/ml was still demonstrable.

3) Concentration in tissues : Activity of cefmenoxime was demonstrable at the concentration of 1.9 μg/g in human palatine tonsilla and 1.5 μg/g in mucous membrane of maxillary sinus one hour after intravenous injection, when the serum concentration of cefmenoxime was 7.7 μg/ml and 7.6 μg/ml respectively.

4) Results of clinical treatment : When cefmenoxime was intravenously injected to 28 cases of representative infection in the otorhinolaryngologic field, clinical results were excellent in 14 cases, good in 10 cases and fair in 4 cases. When the excellent and good cases were considered together, clinical response were obtained in 24 cases, 85.7 per cent.

Side effect : No side effect was shown with intravenous injection of cefmenoxime.