

Cefixime (CFIX) の耳鼻咽喉科感染症における臨床的検討

大西信治郎・上田良穂・小林恵子・伊藤依子

関東通信病院耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科領域感染症20例を対象に Cefixime (CFIX) の臨床効果を検討した。

1. 主として CFIX 100mg カプセルを 1日 2回 1～2週間経口投与し、疾患別有効率は急性中耳炎 83% (5/6)、慢性中耳炎急性増悪 57% (4/7)、急性扁桃炎 100% (5/5) で、慢性副鼻腔炎、急性咽喉頭炎の各 1例はそれぞれ無効、有効であった。
2. CFIX の臨床効果と病巣分離菌に対する MIC 値とは相関することが確かめられた。
3. CFIX の中耳分泌物への移行を検討し、中耳分泌物中に CFIX の良好な移行が認められた。
4. 副作用および臨床検査値の異常は全例に認められなかった。

はじめに

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品工業株式会社中央研究所で合成された経口用セファロsporin系抗生物質である。その構造式は Fig. 1 に示すとおりで 7-アミノセファロsporin酸の 3位にビニル基を、7位にカルボキシメトキシミノ基を有する。7位の置換基の立体配置から推測されるように CFIX は従来の経口用セファロsporin剤とは異なり各種の β -ラクタマーゼに対し安定である。またグラム陽性および陰性菌にわたり広範囲な抗菌スペクトルを有し、とくにグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示すという点で第3世代の経口用セファロsporin剤とも称される。第1相試験の成績によれば、ヒト血清中濃度のピーク値は従来の経口用セファロsporin剤より低い半減期は長い。

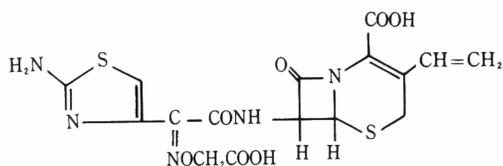
これら抗菌力と吸収排泄試験の成績から、従来の経口用セファロsporin剤と比較し、より少量かつ少ない投与回数で効果が期待できる。我々は耳鼻咽喉科領域感染症に対してこの CFIX の有効性と安全性の評価を行ったので以下にその成績を報告する。

I. 対象

昭和58年7月から59年1月までに関東通信病院の耳鼻咽喉科を受診した外来患者20例を対象とした。内訳は急性中耳炎6例、慢性中耳炎の急性増悪症7例、慢性副鼻腔炎1例、急性扁桃炎5例、急性咽喉頭炎1例であった。年齢は9才から51才までで、18才以上が17例であった。9～12才の3例は(第2, 3, および第4例)いずれも体重が35kg以上であったので、試験期間の後期に治療を行った。男女比は男性11例、女性9例であった。

慢性疾患は1例で他の19例は急性症状を呈したものである。重症度としては軽症4例、中等症16例で重症例は対象としなかった。

Fig.1 Structural formula of Cefixime



合併症としては滲出性中耳炎を基礎に急性化膿性中耳炎に移行した1例、急性外耳道炎を合併した急性化膿性中耳炎2例および急性咽喉頭炎を合併した急性扁桃炎1例で他の16例には合併症を認めなかった。

薬剤アレルギーの既往例は1例(第11例)に認められたが、その薬剤名は不明であった。他の19例にはアレルギーの既往は認められなかった。

なお試験開始にあたり、本人または保護者の同意を得た上で試験を実施した。

II. 検討方法

投与方法は CFIX 50mg カプセルまたは100mg カプセルを用い、1日50mg×2回(計100mg)が2例、100mg×2回(計200mg)が16例、200mg×2回(計400mg)が1例、100mg×3回(計300mg)から100mg×2回に変更したものが1例であった。投与期間は4日～7日が12例、8日～10日が2例、11日～15日が6例であった。併用薬として第12例にポンタール、ボルタレン、第16例にソランタールを使用した。他の18例には CFIX を単独で使用した。

Table 1 Clinical result with CFIX administration in

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Severity	Bacteriology		Treatment	
					Before	MIC of CFIX 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)	Daily dose (mg \times times)	Duration (days)
					After			
1	31	M	Acute otitis media	Mild	<i>S. aureus</i> (2+)	3.13	100 \times 2	7
					(-)			
2	10	F	Acute otitis media	Moderate	<i>A. calcoaceticus</i> (3+)	12.5	50 \times 2	7
					<i>S. epidermidis</i> (+)	25		
3	9	M	Acute otitis media	Moderate	<i>P. mirabilis</i> (3+)	-	100 \times 2	9
					(-)			
4	12	F	Acute otitis media	Moderate	<i>S. aureus</i> (3+)	3.13	100 \times 2	14
					(-)			
5	41	F	Acute otitis media	Mild	<i>S. aureus</i> (3+)	6.25	100 \times 2	14
					(-)			
6	32	M	Acute otitis media with exudative otitis media	Moderate	<i>S. aureus</i> (3+)	3.13	200 \times 2	4
					<i>K. pneumoniae</i> (2+)	0.025		
					<i>S. aureus</i> (3+)			

Table 2 Clinical result with CFIX administration in chronic suppurative otitis

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Severity	Bacteriology		Treatment	
					Before	MIC of CFIX 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)	Daily dose (mg \times times)	Duration (days)
					After			
7	39	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	<i>K. pneumoniae</i> (3+)	0.025	100 \times 2	7
					<i>P. inconstans</i> (2+)	0.025		
					<i>Pept. magnus</i> (+)	0.2		
					<i>K. pneumoniae</i> (+)	0.025		
					<i>P. inconstans</i> (+)	0.025		
8	22	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	<i>K. pneumoniae</i> (3+)	0.05	100 \times 2	7
					<i>Pept. prevotii</i> (+)	0.05		
					(-)			
9	44	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	<i>S. epidermidis</i>	6.25	100 \times 2	8
					<i>S. epidermidis</i> (+)	3.13		
10	49	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	<i>E. cloacae</i> (3+)	0.05	100 \times 2	14
					<i>K. pneumoniae</i> (2+)	0.025		
					(-)			

acute suppurative otitis media

Total (g)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1.4	Disappeared	Excellent	(-)
0.7	Disappeared	Excellent	(-)
1.8	Disappeared	Excellent	(-)
2.8	Disappeared	Good	(-)
2.8	Disappeared	Good	(-)
1.6	Partially disappeared	Poor	(-)

なお、慢性中耳炎の1例で、本剤100mg×2回/日、初回投与および連続投与中に中耳分泌物を採取し、CFIXの濃度測定を実施した。測定方法は*E. coli* ATCC 39188を検定菌とするDisc法を用いた。

III. 効果判定

症例および所見の観察は原則として3日、7日および14日目に行い、臨床効果および副作用を判定した。臨床効果の判定は以下の基準を原則にして4段階で行った。

著効：投与3日以内に主要な自・他覚所見が著明に改善し、7日目にほぼ治癒したもの

有効：投与7日以内に主要な自・他覚所見の著明改善をみたもの

やや有効：投与7日以内に主要な自・他覚所見が改善しているものの十分とはいえないもの

無効：症状の改善をみとめなかったもの

細菌学的効果判定は起炎菌と推定される検出菌について、投与前後の菌量の推移から主治医の判断により分離菌毎に「消失」、「減少」および「不変」の3段階に判定し、更にこれらの判定を勘案して症例毎に「消失」、「一部消失」、「菌交代」、「不変」の4段階に判定した。

なお、対象の感染病巣から分離された細菌の感受性は日本化学療法学会標準法²⁾に従って検討し、対照薬としてCCL、CEXおよびAMPCを用いた。

IV. 成績

1) 臨床成績

a) 急性中耳炎 (Table 1)

急性中耳炎の6例については著効3例(50%)、有効2例(33%)、無効1例(17%)で有効と著効を合わせた有効率は5例(83%)であった。

細菌学的には起炎菌として*S. aureus*単独感染3例、*P. mirabilis*単独感染1例、*A. calcoaceticus*と*S. epidermidis*および*S. aureus*と*K. pneumoniae*との混合感染がそれぞれ1例であった。*S. aureus*、*P. mirabilis*の各単独感染例および*A. calcoaceticus*と*S. epidermidis*の混合感染例では全例に菌の消失を認めた。しかし*S. aureus*と*K. pneumoniae*の混合感染例では*K. pneumoniae*は消失したものの*S. aureus*は残存した。

b) 慢性中耳炎の急性増悪症 (Table 2)

慢性の中耳炎があつて一時期無症状に経過しながら、ある時から急に耳漏、耳痛など急性症状を伴ってくるものをこの群に入れる。

media and chronic sinusitis

Total (g)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1.4	Partially disappeared	Excellent	(-)
1.4	Disappeared	Good	(-)
1.6	Persisted	Good	(-)
2.8	Disappeared	Good	(-)

Table 2 (Continued)

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Severity	Bacteriology		Treatment	
					Before	MIC of CFIX 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)	Daily dose (mg \times times)	Duration (days)
					After			
11	46	M	Chronic otitis media (acute exacerbation) with acute otitis externa	Moderate	<i>S. aureus</i> (3+)	200	100 \times 2	7
					<i>P. acnes</i> (+)	0.05		
					<i>S. aureus</i> (3+)	>100		
12	50	M	Chronic otitis media (acute exacerbation) with acute otitis externa	Moderate	<i>P. inconstans</i> (3+)	0.05	100 \times 3	3
					<i>P. aeruginosa</i> (2+)	50		
					<i>S. aureus</i> (2+)	>100		
					<i>P. inconstans</i> (+)	0.05	100 \times 2	10
					<i>P. aeruginosa</i> (3+)	50		
<i>S. aureus</i> (2+)	100							
13	51	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	<i>Staphylococcus</i> (2+)		100 \times 2	14
					<i>S. lactis</i> (2+)			
					(-)			
14	40	F	Chronic sinusitis	Moderate	Unknown		50 \times 2	7

Table 3 Clinical result with CFIX administration in acute tonsillitis

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Severity	Bacteriology		Treatment	
					Before	MIC of CFIX 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)	Daily dose (mg \times times)	Duration (days)
					After			
15	18	F	Acute tonsillitis	Moderate	<i>S. epidermidis</i> (+)	3.13	100 \times 2	7
					<i>S. sanguis</i> II (+)	1.56		
					<i>S. avium</i> (+)	0.2		
					(-)			
16	30	M	Acute tonsillitis	Moderate	<i>Branhamella catarrhalis</i> (2+)	0.05	100 \times 2	4
					(-)			
17	31	M	Acute tonsillitis	Moderate	Unknown		100 \times 2	7
					Unknown			
18	32	F	Acute tonsillitis with acute pharyngitis	Moderate	<i>S. anginosus</i> (3+)	0.05	100 \times 2	14
					(-)			
19	40	F	Acute tonsillitis	Mild	<i>S. pneumoniae</i> (2+)	0.2	100 \times 2	7
					(-)			
20	38	M	Acute pharyngolaryngitis	Mild	<i>S. anginosus</i> (2+)	0.2	100 \times 2	7
					(-)			

Total (g)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1.4	Partially disappeared	Fair	(-)
2.9	Persisted	Fair	(-)
2.8	Disappeared	Fair	(-)
0.7	Unknown	Poor	(-)

and acute pharyngolaryngitis

Total (g)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1.4	Disappeared	Excellent	(-)
0.8	Disappeared	Excellent	(-)
1.4	Unknown	Excellent	(-)
2.8	Disappeared	Excellent	(-)
1.4	Disappeared	Good	(-)
1.4	Disappeared	Good	(-)

臨床効果判定では著効1例(14.3%)、有効3例(42.9%)、やや有効3例(42.9%)で有効以上は4例(57.1%)であった。細菌学的には混合感染6例中消失3例、一部消失2例、不変1例で、単独感染1例では不変であった。また、分離菌別には15株中消失8株、減少3株、不変4株であった。症例7の*K.pneumoniae*、*P.inconstans*および症例12の*P.inconstans*は本剤投与後、中耳分泌物量の減少と共に菌量の減少も認められ減少と判定した。

c) 慢性副鼻腔炎 (Table 2)

1例の慢性副鼻腔炎に本剤を1日50mg×2回、計100mgを7日間投与したが改善を認めなかった。細菌学的効果は不明であった。

d) 急性扁桃炎 (Table 3)

5例の急性陰窩性扁桃炎に1日100mg×2回、計200mgを投与したが著効4例、有効1例で有効以上は100%であった。細菌学的には*B.catarrhalis*、*S.anginosus*、*S.pneumoniae*の各単独感染例、*S.epidermidis*、*S.sanguis* IIおよび*S.aivum*の3菌種混合感染例ではいずれも菌は消失した。他の1例は不明であった。

e) 急性咽喉頭炎 (Table 3)

1例の軽度な咽喉頭炎に100mg×2回、7日間投与し臨床的に有効であり、細菌学的にも*S.anginosus*は消失した。

以上臨床成績を総合するとTable 4のごとくで、著効と有効例は15例で全体の75%であった。

細菌学的効果 (Table 5) では18例、18菌種、30株を検出したが、菌が消失したものの22株、減少したものの3株、不変5株であり、菌消失率は73.3%を占めた。

また単独感染と混合感染を含めた症例別の細菌学的効果 (Table 6) をみると消失したものの13例(72%)、一部消失したものの3例(17%)、不変2例(11%)で菌交代例はなかった。副作用は全例に認められなかった。投与前後に17例に血液、肝、腎機能検査を実施したが、本剤に起因すると思われる異常は認められなかった (Table 7)。

2) 中耳分泌物への移行

CFIXの中耳炎に対する薬効を裏付けるため、中耳分泌物への移行を慢性中耳炎の症例(第11例)で検討した。CFIXを初回100mg投与後4時間の中耳分泌物中濃度は0.04μg/ml、血清中濃度は0.45μg/mlで分泌物中濃度の対血清比は8.9%であった。また100mg×2回/日、3日間投与後12時間の中耳分泌物には0.19μg/mlのCFIXの濃度が認められた。

Table 4 Clinical efficacy of CFIX

Diagnosis	Clinical efficacy				Efficacy rate
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute otitis media	3	2		1	5/6 (83%)
Chronic otitis media (acute exacerbation)	1	3	3		4/7 (57%)
Chronic sinusitis				1	0/1 (0%)
Acute tonsillitis	4	1			5/5 (100%)
Acute pharyngolaryngitis		1			1/1 (100%)
Total	8	7	3	2	15/20 (75%)

Table 5 Bacteriological effect of CFIX (1)

Isolated bacteria	Bacteriological effect			Total
	Disappeared	Decreased	Persisted	
<i>S. aureus</i>	3		3	6
<i>S. epidermidis</i>	2		1	3
<i>Staphylococcus</i>	1			1
<i>S. avium</i>	1			1
<i>S. anginosus</i>	2			2
<i>S. lactis</i>	1			1
<i>S. pneumoniae</i>	1			1
<i>S. sanguis</i> II	1			1
<i>B. catarrhalis</i>	1			1
<i>K. pneumoniae</i>	3	1		4
<i>A. calcoaceticus</i>	1			1
<i>E. cloacae</i>	1			1
<i>P. mirabilis</i>	1			1
<i>P. inconstans</i>		2		2
<i>P. aeruginosa</i>			1	1
<i>Pept. prevotii</i>	1			1
<i>Pept. magnus</i>	1			1
<i>P. acnes</i>	1			1
Total	22	3	5	30

Table 6 Bacteriological effect of CFIX (2)

Diagnosis	Bacteriological effect				No. of patients
	Disappeared	Partially disappeared	Replaced	Persisted	
Acute otitis media	5	1			6
Chronic otitis media	3	2		2	7
Acute tonsillitis and pharyngolaryngitis	5				5
Total	13 (72%)	3 (17%)		2 (11%)	18

Table 8 MIC of CFIX and some oral antibiotics against isolated bacteria

Case No.	Isolated bacteria	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		CFIX	CCL	CEX	AMPC
1*	<i>S. aureus</i>	3.13	3.13	3.13	6.25
2*	<i>A. calcoaceticus</i>	12.5	100	>100	12.5
	<i>S. epidermidis</i>	25	0.78	1.56	<0.05
4*	<i>S. aureus</i>	3.13	3.13	3.13	3.13
5*	<i>S. aureus</i>	6.25	3.13	3.13	25
6*	<i>S. aureus</i>	3.13	3.13	3.13	12.5
	<i>K. pneumoniae</i>	0.025	3.13	3.13	100
7*	<i>K. pneumoniae</i>	0.025	3.13	6.25	12.5
	<i>P. inconstans</i>	0.025	>100	50	>100
	<i>P. magnus</i>	0.2	0.2	1.56	<0.05
8*	<i>K. pneumoniae</i>	0.05	3.13	12.5	50
	<i>P. prevotii</i>	0.05	0.1	3.13	0.025
9*	<i>S. epidermidis</i>	6.25	0.78	1.56	0.1
10*	<i>E. cloacae</i>	0.05	25	>100	50
	<i>K. pneumoniae</i>	0.025	3.13	6.25	>100
11*	<i>S. aureus</i>	200	200	100	50
	<i>P. acnes</i>	0.05	0.1	0.1	0.1
12*	<i>P. inconstans</i>	0.05	>100	>100	100
	<i>P. aeruginosa</i>	50	>100	>100	>100
	<i>S. aureus</i>	>100	100	>100	50
15**	<i>S. epidermidis</i>	3.13	0.78	1.56	1.56
	<i>S. sunguis</i> II	1.56	0.78	1.56	0.05
	<i>S. avium</i>	0.2	0.39	6.25	0.39
16**	<i>B. catarrhalis</i>	0.05	0.78	12.5	0.39
18**	<i>S. anginosus</i>	0.05	0.39	1.56	0.05
19**	<i>S. pneumoniae</i>	0.2	0.2	3.13	<0.05
20**	<i>S. anginosus</i>	0.2	0.39	3.13	0.05

* : Otitis media, ** : Tonsillitis or pharyngolaryngitis

V. 考 察

急性中耳炎症例においては第1例は7日間で臨床症状が著明に改善し、治癒に到ったので著効としたものである。第2例は内服3日目に主要症状である耳痛、鼓膜の発赤と膨隆および腫脹、分泌物が著明に改善し、7日目には治癒した。第3例は第2例と同様、3日目に主要症状が消失し、9日間投与後には治癒したため著効とした(正月期間であったため9日間処方)。第4、5例はい

ずれも外傷性鼓膜穿孔があって細菌感染を起した例で特に第4例は中耳分泌量が内服2日目で著明に減少し、6日目には消失したものだが、本剤投与前にすでに7日間他剤の投与をうけ、一時的に治癒したかにもえたが再度耳漏の増加を認めたという経緯があるため、安全を期して14日間の内服をすすめたわけで、完治するまでに14日間を必要としたわけではない点を強調したい。第5例も同様であって、内服7日目には殆ど治癒の状態であった。このように急性中耳炎の治療には、特に鼓膜に穿孔

Table 7 Clinical

Case No.	RBC		Hb		Ht		WBC		Differential counts of WBC									
	($\times 10^4/\text{mm}^3$)		(g/dl)		(%)		(/ mm^3)		Baso. (%)		Eosino. (%)		Neutro. (%)		Lympho. (%)		Mono. (%)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	428	478	14.3	14.1	40.3	45.1	6,300	4,800	0.9	1.1	2.6	2.1	72.9	57.9	19.1	35.9	4.1	2.7
2	452	468	12.8	13.1	38.5	39.8	10,200	7,000	0.5	0.8	2.5	5.4	68.5	54.6	21.4	34.7	5.5	3.7
5	479	475	13.3	13.1	43.2	42.8	5,200	7,900	1.0	0.6	0.8	0.9	55.0	64.7	37.7	29.7	5.1	4.0
6	483	482	15.4	15.4	44.3	44.1	6,400	6,300	0.7	0.7	4.3	4.5	54.4	57.2	36.3	33.8	3.9	3.2
7	530	427	15.2	13.8	50.5	40.9	7,700	7,300	0.3	0.5	0.6	1.8	67.7	58.4	26.0	33.6	5.0	5.3
8	515	526	15.3	15.8	45.5	46.4	5,200	4,800	0.4	0.4	1.4	2.3	56.0	51.9	37.7	40.6	4.2	4.4
9	505	533	14.8	15.1	46.4	49.2	9,000	8,100	0.5	0.5	1.6	1.5	59.7	58.7	33.5	33.8	4.4	5.4
10	450	458	13.1	13.1	41.9	41.2	6,300	6,600	0.6	0.7	2.8	3.3	54.0	53.3	37.1	37.7	4.8	4.4
11	435	447	14.1	14.8	42.2	43.4	4,800	5,500	0.9	0.9	5.8	5.2	56.9	63.1	30.4	25.2	5.7	5.7
12	491	470	15.5	14.7	47.4	44.5	14,400	13,600	0.7	0.9	2.2	2.9	67.3	68.9	24.8	23.3	4.5	3.8
13	574	561	18.0	17.5	52.4	51.3	5,600	6,700	0.7	0.7	2.4	2.4	54.0	55.0	38.2	36.7	4.2	4.6
14	430	416	12.0	11.7	37.6	36.0	6,500	6,500	0.1	0.3	1.1	1.6	72.8	55.2	20.7	35.6	4.9	6.7
15	451	418	11.9	11.9	37.5	35.0	12,400	6,000	0.4	0.8	1.4	4.3	80.7	55.7	13.6	33.1	4.5	5.6
16	545	539	15.9	15.6	49.4	48.3	13,100	10,600	0.3	0.9	0.3	0.4	69.2	52.4	23.0	43.2	6.5	2.6
17	490		15.0		45.7		6,500		0.4		1.0		62.1		26.7		9.4	
18	488	496	14.0	14.3	43.2	42.4	6,100	6,100	0.2	0.5	0.8	3.1	65.8	60.3	26.6	33.8	5.8	2.1
19	426	428	13.0	12.4	40.2	40.7	8,500	4,800	0.7	0.7	1.4	2.0	67.1	51.5	26.1	41.2	4.3	4.0
20	579	543	16.9	16.2	54.6	51.3	8,600	6,200	0.8	1.3	2.3	3.7	56.6	38.7	35.4	49.0	4.6	6.4

を持つ例では臨床症状の消失後も、なお数日内服を継続することが望ましい場合も多い。第6例では某大病院において滲出性中耳炎の診断のもとに鼓膜切開をうけ、点耳液使用中に急性の細菌感染を誘発し、本剤投与前すでに3日間の抗生剤の点滴をうけたが改善の徴候がないため本院を受診した。本剤1日200mgを投与して4日目に中耳分泌物量及び耳閉塞感に変化が認められず、細菌学的には *S. aureus* と *K. pneumoniae* の混合感染症であったものが *S. aureus* だけとなり一部消失しているわけであるが中耳分泌物の量に変化がないため臨床的には無効とした。本例の *S. aureus* の MIC が第1, 4例と同様に $3.13\mu\text{g/ml}$ とやや高値であったことと、細菌感染以前の滲出性中耳炎による中耳粘膜の分泌の昂進が影響していたとも考えられる。以上6例中4例は典型的な耳管型の急性化膿性中耳炎ではないにしても、Cefixime (CFIX) の投与により有効率83%を得たことは心強いことである。

慢性中耳炎の急性増悪症7例については6例が混合感染を示したことは抗生剤に対して治癒にくいことを暗示しているようである。第7例では内服2日目で殆ど耳

漏を認めない程度の改善を示し、7日目でも同様であったがまったく乾燥してしまったわけではなく中耳腔を綿棒で拭きとると *K. pneumoniae* と *P. incostans* の残留が認められた。しかしながら臨床的にはそれ以後も耳漏をほとんど認めず著効とした。第8例は7日間投与で主要症状が著しく改善したので有効とした。第9例では有効と判定されたものの *S. epidermidis* の残存を認めたが、これは外耳道には常在するものであり、外耳道からの細菌の移動によるものかとも思われる。第10例はやはり内服7日目で著しい症状の改善を認めたため有効とした。やや有効と判定した第11, 第12例では起炎菌の一つである *S. aureus* の MIC がいずれも $100\mu\text{g/ml}$ 以上であることから十分に理解できる。とくに第12例では急性外耳道炎を併発しており、中耳炎も外耳道炎に影響をうけ治癒し難いものであるうえに、中耳炎だけの所見を分離して記入することはなかなか困難なものである。第13例は耳漏の消失までに14日間を必要としたものでやや有効とした。このグループの有効率が57%と低いのは本剤に耐性の *S. aureus* による感染(第11, 12例)と *P. aeruginosa* による感染(第12例)によるところが大きいと

laboratory findings

PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (U/l)		GPT (U/l)		AL-P (KAU)		T-Bil (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Na (mEq/l)		K (mEq/l)		Cl (mEq/l)	
B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
23.0	29.9	23	28	7	14	6.1	6.6	0.5	0.5	11.4	11.8	0.9	0.9	138	138	4.1	4.3	104	104
41.2	53.9																		
30.0	30.3	29	15	11	7	8.6	9.2					0.5	0.6	138	139	4.0	4.1	106	106
22.8	20.6	15	19	8	8	6.9	8.0			10.5	13.1	0.7	0.7	135	138	3.8	3.7	104	105
27.3	23.3	23	23	9	10	4.6	4.9	0.9	0.6	11.8	18.1	0.9	0.9	142	144	3.7	3.7	108	110
22.7	21.5	17	18	9	14	8.0	7.9	0.8	0.9	14.5	12.7	1.0	1.0	142	139	4.0	4.0	107	109
33.9	32.0	44	25	25	19	8.5	6.7	0.4	0.5	14.6	15.7	0.9	0.7	140	139	4.2	4.3	106	107
34.5	34.0	38	37	24	12	9.1	9.0	0.7	0.5	15.6	16.6	0.9	0.6	143	139	4.7	4.0	107	105
23.0	27.9	35	26	13	18	5.9	5.4	0.6	0.6	16.7	13.7	1.0	1.0	142	143	3.8	3.9	109	109
28.1	27.9	21	34	7	9	10.8	9.6	0.4	0.6	11.6	13.8	1.1	0.8	140	140	3.9	4.0	109	108
75.0	68.0	40	41	27	32	8.0	6.9			14.0	22.1	0.8	1.1	140	136	3.6	3.6	104	106
24.2	21.2	51	31	25	15	11.6	11.5	0.5	0.3	17.6	12.7	0.9	0.7	141	141	3.9	4.1	106	107
28.4	30.8	20	19	8	6	9.4	9.5	0.3	0.4	8.8	9.6	0.8	0.7	133	142	4.4	5.0	102	107
27.7	40.8	27	20	9	10	6.8	7.1			12.1	13.9	1.0	1.0	140	140	3.8	3.6	105	107
21.8		27		9		7.2		0.9		7.3		0.9		140		4.1		104	
21.4	34.4	27	16	9	6	6.1	5.4	0.4	0.4	11.3	13.4	0.9	0.8	139	142	3.7	4.4	102	108
20.0	25.5	22	18	10	6	6.7	6.6	1.1	0.6	15.1	12.7	0.6	0.7	139	141	4.0	3.7	109	111
33.3	30.2	34	34	14	19	13.9	14.1	0.6	0.5	13.0	13.3	1.0	0.8	140	138	3.8	3.8	105	106

考えられる。

第14例の慢性副鼻腔炎例では症状に変化はみられず、無効であったが、本疾患に対しては1例のみの検討であり、さらに症例の検討が必要であろう。

急性扁桃炎の5例および急性咽喉頭炎1例の計6例には4例に著効、2例に有効で100%の有効率を示し優れた成績であった。なお、第18例では内服3日目で急性扁桃炎の症状は消失したが、合併した急性咽喉頭炎のため14日間内服したものである。

細菌学的効果についてみると、中耳炎例において消失、一部消失したものは別として、不変だった *S. aureus* の3例中2例はMICが100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であり、十分に耐性を持っていたといえる。他の1例はMIC 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが有効ではなかった。これは、先の述べたように滲出性中耳炎が基礎にあるためと考えられた。*S. epidermidis* 感染症例ではそのMICが6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と低く、菌は存在するものの臨床的には有効であった。*P. aeruginosa* 検出例ではMICが50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高く、本剤100mg内服時の血中濃度の推移¹⁾をみても有効ではあり得ないのは当然である。急性扁桃炎および急

性咽喉頭炎の6例では細菌が検出された5例では *B. catarrhalis* を含めいずれも感受性菌で全例において消失しており、優れた成績であった。

CFIX の新鮮臨床分離株に対する抗菌力の成績によれば、*E. coli*、*Klebsiella*、*P. mirabilis* などのグラム陰性菌に対し強い抗菌力を有し、とくに従来を経口セファロスポリン剤で抗菌力の弱い *H. influenzae*、*Indole (+) Proteus*、*N. gonorrhoeae*、*B. catarrhalis*、*Enterobacter*、*Citrobacter*、*Serratia* に対して優れた抗菌力を示し、また *S. pneumoniae* 等のグラム陽性菌に対し、他の経口セファロスポリン剤と同程度の抗菌力を有すると報告されている¹⁾。

この度の治験例で検出された細菌でCCL、CEXおよびAMPCを対照薬としてCFIXの抗菌力を測定した成績をTable 8に示した。中耳炎の症例ではグラム陰性菌には *P. aeruginosa*、*A. calcoaceticus* では対照薬と同様に感受性は低かったが、*K. pneumoniae* 等ではいずれもCFIXのMICは0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で他剤よりも優れていた。グラム陽性菌である *S. aureus*、*S. epidermidis* に対してはCFIXと同等ないし若干劣るもののCFIX

に耐性の菌は他剤にも耐性であった。

扁桃炎の症例で検出された *Streptococcus* 属や *B. catarrhalis* に対しては1株を除き、CFIXは0.2 μ g/ml以下とCCLおよびCEXと同等以上の感受性を示した。

一般に中耳炎、扁桃炎では臨床効果と病巣分離菌の感受性とは比較的相関し³⁾、今回の成績においても同様であった。したがって、病巣分離菌の感受性をみる限り、CFIXは中耳炎、扁桃炎に対し、既存の経口セフェム剤と同等以上の効果があると考えられる。

CFIXの中耳炎に対する薬効を裏付けるため、中耳分泌物への薬剤の移行を検討した慢性中耳炎の症例(第11例)では最高0.19 μ g/mlのCFIXの濃度が認められた。本症例では、検出菌の1つである *S. aureus* のMICが200 μ g/mlと高かったためか臨床的には「やや有効」であったが、それでも中耳分泌物中にCFIXが確実に移行していることが確かめられたことは意義深いと考えられる。

安全性について考察すると、自覚的・他覚的に副作用は全例に認められず、また17例で投与前後に実施した臨床検査成績においてもCFIXに起因すると考えられる

検査値異常はまったく認められず、安全性の点では問題はなからうと考えられた。

以上の成績を総合すると、CFIXは100mg、1日2回投与により成人の耳鼻咽喉科領域感染症に対し、有効かつ安全性の高い薬剤であり、他の経口用 β -ラクタム剤に十分に比肩しうる薬剤であると考えられる。特に外来患者において朝、夕の1日2回投与で済むことは、昼間に服用するわずらわしさがなくなるため従来の薬剤に比べ、有用性が高いと考えられ、今後の比較試験を含めた薬効評価が待たれる。

文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム FK027, 1984 (横浜)
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968年制定, 1974年改訂). *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) 三邊武右衛門, 村上温子, 上田良穂, 小林恵子, 徐慶一郎, 稲福盛栄: AM-715の耳鼻咽喉感染症における基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 29 (S-4): 738~741, 1981

CLINICAL STUDIES ON CEFIXIME IN THE FIELD OF OTORHINOLARYNGOLOGY

SHINJIRO ONISHI, RYOHO UEDA, KEIKO KOBAYASHI and YORIKO ITO
Clinic of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

The clinical effect of cefixime (CFIX) on 20 patients with otorhinolaryngological infections was investigated.

1. CFIX was given orally 100mg capsule two times a day mainly for 1~2 weeks. The effectiveness rate classified by disease was as follows; 83% (5/6) in acute otitis media, 57%(4/7) in acute exacerbation of chronic otitis media and 100%(5/5) in acute tonsillitis. Additionally, CFIX was effective in one patient with acute pharyngolaryngitis and ineffective in one with chronic sinusitis.

2. It was demonstrated that the clinical effect of CFIX is well correlated with the MIC value of the drug against causative organisms.

3. CFIX penetrate well into the secretion of the middle ear.

4. There were no side effects or abnormal findings of laboratory tests in any of the patients.