

小児急性化膿性中耳炎に対するセファクロルの 有用性の臨床細菌学的研究

順天堂大学耳鼻咽喉科学教室（主任：河村正三教授）

藤 卷 豊・河 村 正 三・市 川 銀一郎

杉 田 麟 也

江 東 病 院 田 中 幹 夫
武 谷 病 院 渡 辺 洋
東 京 労 災 病 院 和 田 昌 士
柳 橋 病 院 山 口 真 理 子
東 京 総 合 臨 床 検 査 セ ン タ ー 研 究 部
出 口 浩 一

はじめに

Cefaclor(CCL)は米国Eli Lilly社で開発された経口用cephalosporin剤で、従来の経口用cephalosporin剤に比し、Haemophilus influenzaeに対する抗菌力の改善と、短時間で強い殺菌作用を示すことが知られている。¹⁾

今回、著者らはCCLの小児急性化膿性中耳炎に対する有効性および安全性の検討を行い若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1. 対象疾患および患者条件

対象は年齢15歳以下の急性化膿性中耳炎患者である。検討期間は昭和57年2月より3月までである。なお、下記に該当する患者は除外した。(1)Penicillin系、cephalosporin系抗生物質にallergyの既応のある患者。(2)重篤な肝または腎機能障害を有する患者。(3)投薬開始前24時間以内に薬効判定に影響する処置または投薬を受けた患者。

2. 投与量および使用薬剤

薬剤投与量はCefaclorとして1日40mg/kgを3回に分割して経口投与した。投与期間は原則として7日間連続経口投与した。

3. 併用薬剤、局所処置

試験期間中はCefaclor以外の抗菌剤、消炎酵素剤、消炎鎮痛剤の投与は行わないことを原則とした。局所処置は、「鼓膜切開」、「鼓膜穿刺」、「清拭」以外は行わないことを原則とした。

4. 観察および検査実施項目

投与日、投与3日後、5日後、7日後に下記の項目について観察および検査を行った。

(1)a：主要症状：耳痛、分泌物、鼓膜発赤、体温。b：その他の症状：鼓膜の膨隆、分泌物の性状、不機嫌。

(2)細菌学的検査 鼓膜に穿孔のない症例では、外耳道を70%エタノールにて十分消毒した後、鼓膜切開を行い中耳分泌物の細菌学的検査を行った。中耳分泌液はTrypticase soy broth (TCS broth) 入りポーターに入れ当日郵送し、細菌学的検査は東京総合臨床検査センターにて一括実施した。なお、治療の際の参考としてCCL、cephalexin(CEX)、ampicillin(ABPC)の最小発育阻止濃度(MIC)の測定を行い、測定は日本化学療法学会標準法²⁾に従った。

(3)臨床効果の判定 治療担当医による判定と

は別に、参加者全員による統一効果判定委員会が、投薬3日目、5日目、7日目の主要症状の経過をもとに、あらかじめ定めた臨床効果判定基準に従い効果判定を行った。

結 果

1. **検討症例**：89症例につき検討した。うち脱落症例は7例であった。脱落症例7例の内訳では、1例に嘔吐が出現し、副作用と判

断し投与を中止した。他の6例は投与後来院しなかったために効果の判定を行い得なかった。上記7例を除いた82症例について効果の判定を行った。

2. **臨床使用成績**：臨床成績は表-1に示した。著明改善47例、改善28例、やや改善5例、不変2例であり、改善以上の症例が全体の91.5%を占めた。

表1 急性化膿性中耳炎Cefaclor臨床成績

症 例 数	安 全 性		有 効 性 (%)						投与量別臨床効果(%)								
	脱 (来院せず) 落	副作用	不採用		臨 床 効 果				36mg/kg以上			36mg/kg未満					
		ア リ	ナ シ	脱 (来院せず) 落	副 作 用 に よ る 投 与 中 止	著 明 改 善	改 善	や や 改 善	不 変	著 明 改 善	改 善	や や 改 善	不 変	著 明 改 善	改 善	や や 改 善	不 変
89	6	1	82	6	1	47	28	5	2	47	24	5			4		2
		(1.2)	(98.8)			(57.3)	(34.1)	(6.1)	(2.4)	(61.8)	(31.6)	(6.6)			(66.7)		(33.3)
		83		7		(91.5%) (8.5%)				(93.4%) (6.6%)			(66.7%) (33.3%)				
				82				76			6						

3. **副作用**：副作用は1例（5歳、女、17kg）のみに投与翌日嘔吐を認めた。

4. **分離菌および分離菌別臨床効果**：分離菌および分離菌別臨床効果を表-2に示した。単独菌検出例が67例、複数菌検出例が8例であり、7例に菌を検出し得なかった。

単独菌検出例ではS.pneumoniae, H.influenzae, S.pyogenesで全体の94%を占めた。臨床効果では著明改善および改善と判定したものが95.5%を占めた。

複数菌検出例でもS.pneumoniae, H.influenzaeの検出されたものが過半数を占めた。著明改善および改善と判定されたものが62.5%を占めた。

5. **検出菌のMIC分布**：検出菌のMIC分布を表3に示した。表3のH.influenzaeのうち※印の2株はβ-lactamase産生株であり、C-

efaclorのMICは3.13μg/mlおよび1.56μg/mlであった。

今回検出されたH.influenzaeのABPC, CEX, およびCCLのMIC累積をみると、CEXでは、6.25μg/mlのMICを示したものは10⁶CFU/ml：10%、10⁸CFU/ml：0%であった。CCLでは、3.13μg/mlで10⁶CFU/ml：100%、10⁸CFU/ml：82%であった。6.25μg/mlでは10⁶CFU/ml、10⁸CFU/mlともに100%の累積を示した。ABPCでは、90%MICは、10⁶CFU/ml：0.39μg/ml、10⁸CFU/ml：1.56μg/mlと低いMICを示した。しかし、ABPCでは25μg/ml～≥100μg/mlを示す株も検出された。なお、MIC値(10⁶CFU/ml)50μg/mlを示した2株(2症例)はβ-lactamase産生株であったが、CCLの治療成績では有効であった。

表2 分離菌別臨床効果

有効性 評価対象	菌 検 出 〔致病菌留菌 または真菌〕	分 離 菌		臨 床 効 果			
		内 訳	例数	著明改善	改 善	やや改善	不 変
82症例	菌 検 出 セ ず	小 計	7	4 (57.1%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	
	菌 検 出 (単 菌)	<i>S. pneumoniae</i>	34	21	12	1	
		<i>H. influenzae</i>	25	12	11	1	1
		<i>S. pyogenes</i>	4	3	1		
		<i>S. aureus</i>	1	1			
		<i>P. mirabilis</i>	1	1			
		<i>S. epidermidis</i>	1	1			
		<i>Corynebacterium sp.</i>	1	1			
	小 計	67	40 (59.7%)	24 (35.8%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	
	菌 検 出 (混 合)	<i>S. pneumoniae</i> + <i>Neisseria sp.</i>	1				1
		<i>S. pneumoniae</i> + <i>P. morgani</i>	1		1		
		<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1			1	
		<i>H. influenzae</i> + <i>Neisseria sp.</i>	1	1			
		<i>H. influenzae</i> + <i>S. agalactiae</i>	1		1		
		<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	1			
		<i>S. epidermidis</i> + <i>Corynebacterium sp.</i>	1	1			
小 計	8	3 (37.5%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)		
計			82	47 (57.3%)	28 (34.1%)	5 (6.1%)	2 (2.4%)

表3 検出菌のMIC分布(81例延べ83株)

分 離 菌	薬剤名	M I C ($\mu\text{g/ml}$)											
		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>S. pneumoniae</i> (39 株)	CCL		3	6 24	28 11	9 1	1						
	CEX						17	27 20	12 2				
	ABPC	39 39											
<i>H. influenzae</i> (29 株)	CCL				1	3	4 16	20 9	5				
	CEX								2	4 14	14 12	10 1	1 1
	ABPC			11	5 15	13 1	8	1				2*	2*
<i>S. pyogenes</i> (4 株)	CCL			2 2	2 2								
	CEX						3 3	1 1					
	ABPC	4 4											
<i>S. aureus</i> (4 株)	CCL						1 1	1 3	2				
	CEX							4 3					
	ABPC					1	1	2	1	2	1		
そ の 他 (7 株)	CCL					1 2	3 3	2 1					1 1
	CEX						1 1	2 2	1	3 2			1 1
	ABPC	1 1		1				2 1		1 1		1 1	1 1

考 按

日常臨床にて、耳鼻咽喉科医として小児急性化膿性中耳炎患者を診療する機会が多い。急性化膿性疾患では、その起炎菌に対して最適の抗生剤を投与すべきであるが、そのためには起炎菌を正しく知る必要がある。

急性化膿性中耳炎の検出には杉田ら³⁾、J.O. Klein⁴⁾の報告がある。杉田らは発症1週間以内の症例を対象とし、そのうち15歳以下が95%を占めた。中耳分泌物の採取法は大部分が鼓膜切開により、数%が自然穿孔例である。検出菌は、*S.pneumoniae*42%、*H.influenzae* 24%、*S.pyogenes*12%、*S.aureus* 18%であった。急性化膿性中耳炎の起炎菌は*S.pneumoniae*、*H.influenzae*が主作であり、次いで*S.pyogenes*である。J.O.Kleinも鼓室穿刺液の培養結果の報告をし、杉田と同様に*S.pneumoniae*および*H.influenzae*の起炎菌としての役割が大であると報告している。

近年、主に米国においてABPC耐性*H.influenzae*が^{5) 6) 7)}7~48%の頻度で分離されたとの報告がある。小酒井らの報告ではABPCのMICが^{8) 9)}3.13 μ g/ml以上の臨床材料由来*H.influenzae*は1975年の0%から1979年には13%に達している。

著者らの今回の検討でも、*H.influenzae*は全検出菌の34%を占めた。CCLの*H.influenzae*に対するMICは 10^6 CFU/mlで0.39~3.13 μ g/mlであり、ABPC耐性の2株にも1.56 μ g/mlと3.13 μ g/mlの良好なMICであった。

投与量別の有効率では36mg/kg以上投与例の有効率が36mg/kg未満投与例に比し著しく高かった。このため、投与量は40mg/kg程度とするのが適当かと思われた。

杉田らの報告にもあるように小児急性中耳炎では*H.influenzae*は重要な起炎菌であり、*H.influenzae*の7~11%にABPC耐性菌を認める現在、 β -lactamaseに安定なCefaclorの急性化膿性中耳炎に果たす役割は今後大き

くなると考える。

ま と め

- ① 小児急性化膿性中耳炎81例にCefaclor 40mg/kgを投与した。臨床効果での有効率は91.5%であった。
- ② 細菌学的検査では、*S.pneumoniae*、*H.influenzae*、*S.pyogenes*が83%の症例より検出された。
- ③ *H.influenzae*は28株中2株に β -lactamase産生株を検出した。 β -lactamase産生株に対してもCCLは非産生株と変らないMICを示した。一方、ABPCのMICは50 μ g/mlであった。
- ④ 細菌学的効果は*H.influenzae*28株中27株(96%)に菌消失が認められた。 β -lactamase産生株が検出された2症例も著効および有効であった。
- ⑤ Cefaclorの急性化膿性中耳炎に対する治療薬としての役割は今後さらに大になると思われる。

文 献

- (1) 吉田正他：Cefaclorのin vitro抗菌作用：Chemotherapy, 27, S-7, 71~79, 1979
- (2) 最小発育阻止濃度再改訂について、MIC小委員会：Chemotherapy, 29:76:1981
- (3) 杉田麟也他：急性化膿性中耳炎の起炎菌：日耳鼻, 82, 568~573, 1979
- (4) J.O.Klein：Microbiology of Otitis Media：Ann. Oto. Rhinol. Laryngol., 89, Suppl. 65, 98~101, 1980
- (5) R.H.Schwartz et.al：The Increasing Incidence of Ampicillin-Resistant *Haemophilus influenzae*：JAMA, 239:320~323, 1978
- (6) R.H.Schwartz et.al：Acute Otitis Media：Diagnosis and Drug Therapy：Drugs19:107~118, 1980
- (7) David J.Lim：Antibiotic-Resistant

- Bacteria in Otitis Media Effusion :
Ann. Oto. Rhinol. Laryngol.
89, Suppl 65; 278~280; 1980
- (8) 小酒井望, 小栗豊子: Haemophilus属の
抗生物質感受性とその推移, Jap. J. Antib-
iotics., 29: 159~165, 1976
- (9) 小酒井望他: 各種病原細菌の抗菌剤感受
性の現状と将来: 日本臨床, 39: 121~134,
1981

質 疑 応 答

質問 岩沢武彦 (札幌通信)
①CCL有効例のうち, 検出菌のCEX, CED
耐性株は認められたか。

応答 藤巻 豊 (順大)
S.pneumoniaeにおいてcephalexin耐性株は
検出しなかった。

質問 内藤雅夫 (名保大)
インフルエンザ菌検出例においてABPC使
用時と比較して効果発現時期, 治癒経過に違
いがみられたか。

応答 杉田麟也 (順大)
耳漏停止はABPCと比較してやや遅いよう
に思われる。