

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFTAZIDIME IN OTITIS MEDIA

Toshimitsu Kobayashi, Katsuhisa Ikeda,

Kanako Wakasa, Tomonori Takasaka

(Department of Otorhinolaryngology, Tohoku Univ., School of Medicine), et al

Fundamental and clinical studies were performed to evaluate the usefulness of the injectable cephem antibiotic ceftazidime (CAZ, Modacin[®]) in the treatment of otitis media.

1. In the fundamental studies, CAZ 1 or 2g was administered intravenously, and the concentration of CAZ in secretions from the middle ear was measured. The concentration 1 hour to 2 hours and 40 minutes after injection was 3.2-25.6 μ g/ml, and the penetration rate was 11-80 % of the plasma concentration.
2. In the clinical studies, CAZ 1 or 2g was administered intravenously to 29 patients once or twice a day. The clinical efficacy rates were 74 % for chronic suppurative otitis media, and 40 % for otitis media cholesteatomata. Bacteriological studies showed an elimination rate of 69.4 %.
3. No side effects were noted except for slight GPT elevation in one patient.
4. The above results indicate that CAZ is a very useful antibiotic, especially for chronic suppurative otitis media.

中耳炎に対する Ceftazidime (CAZ) の

基礎的・臨床的検討

小林 俊光 池田 勝久

若狭 加奈子 高坂 知節

東北大学医学部耳鼻咽喉科

白土 正人 湯浅 涼

東北労災病院耳鼻咽喉科

橋本 省 桜井 時雄

いわき市立総合磐城共立病院耳鼻咽喉科

遠藤 里見

山形市立病院済生館耳鼻咽喉科

志賀 伸之 古和田 勲

東北厚生年金病院耳鼻咽喉科

大平 裕子 菊田 宣男

仙台市立病院耳鼻咽喉科

山田 公彦

公立刈田総合病院耳鼻咽喉科

中川 敏男

古川市立病院耳鼻咽喉科

はじめに

Ceftazidime (CAZ, モダシン[®]) は英国グラクソ社で開発された注射用セフェム系抗生物質で、 β -ラクタマーゼに極めて安定であり、本剤の抗菌スペクトルはグラム陽性菌からグラム陰性菌に幅広く、特に *P. aeruginosa* などのブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示し^{1)~3)}、今日各科領域における各種感染症に幅広く使用されている。今回我々は、本剤の中耳炎に対する有用性を基礎的、臨床的に検討したので、その成績を報告する。

基礎的検討(中耳分泌物移行の検討)

1. 対象および方法

東北大学耳鼻咽喉科およびその関連病院7施設に、外来または入院した中耳炎治療の患者7例を対象とした。CAZ 1g または 2g を静脈内投与し、投与後1~24時間におけるCAZの血中および中耳分泌物中濃度を検討した。なお、CAZ濃度はBioassay法により測定した。

2. 成績

Table 1 に 1g 投与 1 例および 2g 投与 6 例の血漿中および中耳分泌物中濃度を示した。

1g 投与 2.25 時間後の中耳分泌物中濃度は $4.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、移行率は血漿中濃度比で 33% であった。2g 投与では投与後 1~2.67 時間で $3.2 \sim 25.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、血漿中濃度比は 11~80% であった。なお、投与後 16~24 時間でも $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ の中耳分泌物中濃度が得られていた。

Table 1 Concentration of CAZ in plasma and secretion from the middle ear

Case No.	Age	Weight (kg)	Sex	Dose Route	Sampling time after administration (hr)	Concentration of CAZ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		b/a $\times 100$ (%)
						Plasma _a	Secretion from the middle ear _b	
1	56	62	M	1g i.v.	2.25	14.7	4.9	33
2	53	53	F	2g i.v.	1	25.7	6.4	25
					2.4	—	1.0	—
3	50	54	F	2g i.v.	1.75	38.8	7.7	20
4	26	69	M	2g i.v.	1	28.5	3.2	11
					1.8	—	1.0	—
5	39	50	M	2g d.i.v.	2.67	16.9	13.5	80
6	64	51	F	2g d.i.v.	1	56.0	—	46
					1.5	—	25.6	
7	39	50	M	2g d.i.v.	0.5	—	4.3	—
					2.4	—	Not detected	

臨床的検討

1. 試験方法

(1) 対象

化膿性中耳炎および真珠腫性中耳炎の外来(11例)および入院(18例)患者29例で、男性14例、女性15例で、年齢は17~87歳(平均47.5歳)であった。

(2) 用法および用量

原則として1日2gまたは4gを2回に分割し、静脈内投与した。ただし、外来患者には1日1回2gを投与した。投与期間は原則として3~7日間とした。

(3) 観察項目

①臨床症状の経過

下記症状、所見の経過を原則として毎日観察した。

体温、耳痛、耳閉塞感、難聴、中耳分泌物量、性状、WBC、ESR、CRPなど。

②細菌学的検査

CAZ投与前、投与中および投与後の中耳分泌物中より起炎菌の分離・同定を行った。

③臨床検査

血液検査、生化学検査などをCAZ投与前、投与中および投与後に可能な限り実施した。

(4) 副作用

副作用が発現した場合には、その症状、程度、経過処置並びに因果関係などを出来る限り記載することとした。

(5) 効果判定

①臨床的效果

臨床症状、自他覚所見の改善度を指標として、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定した。

②細菌学的効果

起炎菌の消長により、「消失」、「減少」、「不変」、「不明」の4段階で判定した。

なお、投与終了時に中耳分泌物が消失した場合は、「消失」と判定した。

2. 成績

(1) 臨床的效果

急性中耳炎1例、慢性化膿性中耳炎23例、真珠腫性中耳炎5例、計29例の臨床効果をTable2に示した。

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Acute otitis media	1	1				100
Chronic suppurative otitis media	23	7	10	5	1	74
Otitis media cholesteatomata	5		2	3		40
Total	29	8	12	8	1	69.0

慢性化膿性中耳炎では著効7例、有効10例、やや有効5例、無効1例で有効率は74%、真珠腫性中耳炎では有効2例、やや有効3例で有効率は40%であり、全体で69.0%の有効率であった。

(2) 細菌学的効果

分離菌別の細菌学的効果をTable3に示した。グラム陽性菌では*S. aureus*10株中6株、*S. epidermidis*4株中3株、*Streptococcus*2株中2株が消失し、不明1例を除く17株中13株(消失率76.5%)が消失した。グラム陰

Table 3 Bacteriological response of CAZ

Organism	No. of strains	Eradicated	Decreased	Unchanged	Unknown	Eradication rate* (%)	
G (+)	<i>S. aureus</i>	10	6	2	2	60	
	<i>S. epidermidis</i>	4	3		1	100	
	<i>Streptococcus</i>	2	2			100	
	GPR	2	2			100	
	Sub-total	18	13	2	2	1	76.5
G (-)	<i>E. coli</i>	1	1			100	
	<i>P. mirabilis</i>	3	1	1	1	50	
	<i>P. aeruginosa</i>	14	8	2	3	1	61.5
	<i>P. stutzeri</i>	2	2			100	
	GNR	1			1		0
Sub-total	21	12	2	5	2	63.2	
Total	39	25	4	7	3	69.4	

* Eradication rate = $\frac{\text{Eradicated}}{\text{No. of strains} - \text{Unknown}} \times 100$

性菌では*P. aeruginosa*14株中8株、*P. mirabilis*3株中1株、*E. coli*1株、*P. stutzeri*2株とも消失し、不明2例を除く19株中12株(消失率63.2%)が消失した。全体での消失率は69.4%であった。又、Fig.1に最も分離頻度の多かった*P. aeruginosa*(13株)について、日本化学療法学会標準法⁴⁾に準じて、CAZおよび各種抗生剤のMICを測定し、その累積分布を示したが、CAZに対するMIC₉₀は6.25 μg/mlと最も優れ、CFSより1管、CPZ、PIPC、GM、MINOより2~3管優れた抗菌力を示した。

Fig. 1 Sensitivity distribution of *P.aeruginosa* (13 strains)

MIC (μg/ml)	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CAZ	1	1	2	2	2	3	1			1	
CFS		1	1	2	2	4	1		1		1
CPZ			1	3	*2	1		5			1
PIPC	1	1	1	2	1	1	2	3			1
GM			1	3	1	4		1	1		2
MINO				3	1	1	1	2	2		3
FOM							1		1	3	8

3. 副作用および臨床検査値

全例について検討したが、1例にのみ軽度のGPTの上昇(26→52)がみられたが、投与後正常(26)に復した。

考 察

CAZは β -ラクタマーゼに極めて安定であり、慢性中耳炎患者から高頻度に検出される*S. aureus*、*P. aeruginosa*、*Proteus*など⁵⁾に対して強い抗菌力を示すことから、その有用性が期待できる。本剤の中耳分泌物濃度はTable1に示した如く、2g投与で3.2～25.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高値であり、上記3菌種を含む本剤に感受性の細菌MICからみても臨床効果が十分期待される濃度が得られていた。

臨床成績では慢性化膿性中耳炎に対して74%の高い有効率が得られ、細菌学的には、分離頻度の多かった*S. aureus*、*P. aeruginosa*に対して60%以上の高い菌消失率が得られた。又、慢性化膿性中耳炎23例のうちCAZ投与前薬剤の無効症例12例に対するCAZの臨床効果は、2例を除いて、すべて有効以上であったことは本剤の幅広いスペクトル、強い抗緑膿菌作用が十分発揮されたものと考えられる。

今回の治験では外来、入院の有効率はそれぞれ90.9%、55.6%と外来で特に高かったが、この差については感染重症度、1日投与量、投与回数などの要因によると考えられた。

ま と め

1. 中耳炎に対するCeftazidime (CAZ) の効果を基礎的・臨床的に検討した。

2. 吸排試験の結果、2g投与1時間～2時間40分後に3.2～25.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の中耳分泌物中濃度が得られた。

3. 臨床的検討では慢性化膿性中耳炎に対して74%の有効率が得られ、特に緑膿菌では他剤に比較してすぐれた効果を示した。

4. 1例に軽度のGPTの上昇が認められた他は何ら副作用は認められなかった。

5. 以上の成績より、CAZは慢性化膿性中耳炎に対して有用性の高い薬剤と考えられる。

文 献

- 1) O'Callaghan CH, et al ; GR20263, A new broadspectrum cephalosporin with anti-pseudomonal activity. Antimicrob Agents Chemother, 17 : 876～883, 1980.
- 2) Mouton RP, et al : Susceptibility of ceftazidime and other cephalosporins to a range of β -lactamases and their potential as inducing agents. J Antimicrob Chemother, 8 : 147～152, 1981.
- 3) 横田 健, 他 : Ceftazidime (SN401) のグラム陰性菌外膜通過性とペニシリン結合タンパク質に対する親和性. Chemotherapy, 31 補3 : 17～21, 1983.
- 4) 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. Chemotherapy, 29 : 11 ; 76～79, 1981.
- 5) 馬場駿吉 : 細菌感染症の当科における最近の動向-耳鼻咽喉科領域感染症における検出菌の変遷-. 耳鼻臨床, 71 : 505～512, 1978.