CLINICAL INVESTIGATION OF CEFIXIME IN OTITIS MEDIA AND SINUSITIS

Noriko Kashiwagi, Takashi Matsunaga
Nara Medical University

Shirou Yamamoto
Haibara General Hospital

Yoshinobu Ogawa
Matsubara City Hospital

Isao Koh, Ryo Oka
Hanwasenboku hospital

Hiroyuki Kitamura, Akihiro Ohyagi, Shinichi Takakita, Kouji Miyata
Tenriyorozu hospital

Kounosuke Wakuda, Yukio Etoh
Nara Prefectural Nara Hospital

Kazuhiro Ohta, Tsuneo Yoshikawa
Nara Prefectural Mimuro Hospital

Takashi Ueda
Saiseikai Nara Hospital

Hideo Higashitsuji
Takada City

Hiroyasu Kawamoto, Hisami Iwasaki
Nara City

Osamu Inui
Sakurai City

Satoru Kawamoto
Kouriyama City

We studied the clinical effect of Cefixime in 113 patients of Otorhinolaryngological infection 27 patients for acute suppurative otitis media, 49 for acute exacerbation of chronic otitis media, 12 for acute sinusitis, 4 for chronic sinusitis and 15 for acute exacerbation of chronic sinusitis.

The results were as follows

1) The total efficacy rates of Cefixime was 61%. We obtained high efficacy rate of especially acute disease. That of acute suppurative otitis media was 96 %.

2) *S.aureus* and *P.aeruginosa* were freque-

ntly seen in chronic otitis media. The bacterial efficacy rate was 63% in gram-positive organism and 47% in gram-negative organism.

3) Side effect was seen in only one case of 113 cases. The symptom was slight diarrhoe and disappeared immediately with stopping the administration.

多施設での中耳炎，副鼻腔炎に対する Cefixime（CFIX）の臨床統計

柏木令子[1)]，松永　喬[1)]，山本史郎[2)]
小川佳伸[3)]，康　勲[4)]，岡　亮[4)]
北村溥之[5)]，大八木章博[5)]，高北晋一[5)]
宮田耕志[5)]，和久田幸之助[6)]，衞藤幸男[6)]
太田和博[7)]，吉川恒男[7)]，上田隆志[8)]
東辻英郎[9)]，川本浩康[10)]，岩崎寿美[10)]
乾　修[11)]，川本　智[12)]

1）奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室
2）榛原総合病院耳鼻咽喉科
3）市立松原病院耳鼻咽喉科
4）阪和泉北病院耳鼻咽喉科
5）天理よろず相談所病院耳鼻咽喉科
6）県立奈良病院耳鼻咽喉科
7）県立三室病院耳鼻咽喉科
8）済生会奈良病院耳鼻咽喉科
9）高田市
10）奈良市
11）桜井市
12）郡山市

はじめに

Cefixime（CFIX）は従来の経口用セフェム剤，ペニシリン剤と異なりグラム陽性，陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し，特にグラム陰性杆菌に対し優れた抗菌作用を発揮するβ−ラクタマーゼに安定な経口用セフェム系抗生物質である[1,2)]．

今回我々は耳鼻咽喉科領域感染症として頻度の多い中耳炎，副鼻腔炎患者にCFIXを投与し，その有効性，安全性，薬剤感受性について多施設での検討を行ったので報告する．

対象及び方法

1．対　象

対象は平成元年6月より平成元年8月までTable 1に示す13施設の耳鼻咽喉科外来を受診した患者113例で，その疾患の内訳は副鼻腔炎31例（急性副鼻腔炎12例，慢性副鼻腔炎4例，慢性副鼻腔炎急性増悪15例），中耳炎

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室
榛原総合病院耳鼻咽喉科
市立松原病院耳鼻咽喉科
阪和泉北病院耳鼻咽喉科
天理よろづ相談所病院耳鼻咽喉科
県立奈良病院耳鼻咽喉科
県立三室病院耳鼻咽喉科
済生会奈良病院耳鼻咽喉科
東辻耳鼻咽喉科(高田市)
川本耳鼻咽喉科(奈良市)
岩崎耳鼻咽喉科(奈良市)
乾耳鼻咽喉科　(桜井市)
川本耳鼻咽喉科(郡山市)

Table 1．参加施設

82例（急性中耳炎27例，慢性中耳炎6例，慢性中耳炎急性憎悪49例）であった．男性50例，女性63例で年齢は3カ月から88歳（平均年齢40.6歳）であった．

2．投与方法

成人では1回1カプセル100mgを，慢性または重症と思われる症例には1回2カプセル200mgを，体重30kg未満の小児に対しては1回3～5mg／kgをいずれも1日2回経口投与することとした．

3．併用薬剤

原則として他の抗菌性薬剤（局所投与を含む），ステロイド剤，解熱鎮痛剤及び消炎剤など，本剤の効果判定に影響を与える薬剤の併用は避けることとした．

4．臨床効果判定基準

中耳炎では耳痛，耳閉塞感などの自覚症状と，鼓膜・鼓室粘膜の発赤，鼓膜の膨隆・腫脹，鼓膜穿孔，中耳分泌物量，中耳分泌物性状などの他覚的所見について，副鼻腔炎では鼻漏，後鼻漏，鼻閉，頭重・頭痛，悪臭感などの自覚症状と，鼻粘膜発赤，鼻粘膜浮腫・腫脹，鼻汁量，鼻汁性状，後鼻漏量などの他覚的所見を，原則として投与前，投与3日目，7日目に観察記録することとした．総合効果は，自覚症状，他覚的所見の改善度と，可能な限り投薬前後に鼻汁あるいは中耳分泌物の培養，感受性検査を行いその細菌学的効果とを指標とし，Table 2の基準に従って主治医の判断により著明改善，改善，やや改善，無効の4段階で判定した．又，対象総数に対する著明改善例，改善例の割合を有効率として算定した．

著明改善：3日以内に主要症状及び検査所見が消失または著明に改善したもの
改　　善：6日以内に主要症状の消失及び検査所見が改善したもの
やや改善：7日以降に一部の臨床症状の消失及び検査所見が改善したもの
無　　効：臨床症状及び検査所見の改善がみられなかったか悪化したもの

Table 2．臨床効果の判定基準

結　　果

1．疾患別臨床効果（Table 3）

疾患名		症例数	臨床効果				有効率* %
			著明改善	改善	やや改善	不変・悪化	
副鼻腔炎	急性	12	5 (41)	2 (17)	8 (25)	2 (17)	58
	慢性	4		1 (25)	1 (25)	2 (50)	25
	慢性急性増悪	15	2 (13)	9 (60)	3 (20)	1 (7)	73
中耳炎	急性	27	16 (59)	10 (37)	1 (4)		96
	慢性	6	1 (17)	1 (17)	4 (66)		33
	慢性急性増悪	49	8 (16)	14 (29)	13 (26)	14 (29)	45
計		113	32 (28)	37 (33)	25 (22)	19 (17)	61

＊ 著明改善・改善/効果判定例
（ ）%

Table 3．疾患別臨床効果

各疾患の著明改善例及び改善例を加えた例数とその有効率は副鼻腔炎では，慢性副鼻腔炎急性憎悪が15例中11例73％と最も良く，急性副鼻腔炎が12例中7例58％，慢性副鼻腔炎が4例中1例25％であった．中耳炎では，急性中耳炎が27例中26例96％，慢性中耳炎急性

憎悪が49例中22例45%，慢性中耳炎が6例中2例33%であった．全体の有効率は61%であった．

2．自覚症状，他覚的所見の改善度

自覚症状，他覚的所見の改善例の例数とその有効率は副鼻腔炎の自覚症状では（Table 4），頭重・頭痛が19例中12例63%と最も良く，鼻閉25例中14例56%，鼻漏27例中14例52%，悪臭感14例中6例43%であった．他覚的所見では，鼻粘膜発赤25例中13例52%，鼻汁量27例中14例52%，鼻粘膜浮腫・腫脹25例中8例32%であった．中耳炎の自覚症状では（Table 5），耳痛の有効率が最も良く42例中37例88%，耳閉塞感は47例中29例62%であった．他覚的所見では，鼓膜膨隆・腫脹が43例中36例84%，鼓膜・鼓室粘膜発赤66例中41例

疾患名		自覚症状												他覚的所見								
		鼻漏			鼻閉			頭重・頭痛			悪臭感			鼻粘膜発赤			鼻粘膜浮腫・腫脹			鼻汁量		
		改善	やや改善	不変	改善	やや改善	不変	改善	やや改善	不変	改善	やや改善	不変	改善	やや改善	不変	改善	やや改善	不変	改善	やや改善	不変
副鼻腔炎	急性	8 (67)	1 (8)	3 (25)	8 (80)		2 (20)	7 (78)		2 (22)	5 (83)		1 (17)	7 (64)		4 (36)	6 (60)	1 (10)	3 (30)	8 (67)	1 (8)	3 (25)
	慢性	1 (25)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	1 (25)	2 (50)			2 (100)		1 (50)	1 (50)			4 (100)		2 (50)	2 (50)	1 (25)	1 (25)	2 (50)
	慢性急性増悪	5 (46)	3 (27)	3 (27)	5 (45)	5 (45)	1 (10)	5 (63)	1 (12)	2 (25)	1 (17)	1 (17)	4 (66)	6 (60)	1 (10)	3 (30)	2 (18)	4 (37)	5 (45)	5 (46)	3 (27)	3 (27)
計		14 (52)	5 (18)	8 (30)	14 (56)	6 (24)	5 (20)	12 (63)	1 (5)	6 (32)	6 (43)	2 (14)	6 (43)	13 (52)	1 (4)	11 (44)	8 (32)	7 (28)	10 (40)	14 (52)	5 (18)	8 (30)

改　善　症状の消失
やや改善　症状の軽減
不　変　症状に変化なし又は悪化
（　）%

Table 4．自覚症状・他覚的所見の改善度（副鼻腔炎）

疾患名		自覚症状						他覚的所見								
		耳痛			耳閉塞感			鼓膜・鼓室粘膜発赤			鼓膜膨隆・腫脹			中耳分泌物量		
		改善	やや改善	不変	改善	やや改善	不変	改善	やや改善	不変	改善	やや改善	不変	改善	やや改善	不変
中耳炎	急性	22 (100)			12 (86)	1 (8)	1 (8)	21 (81)	4 (15)	1 (4)	24 (100)			23 (96)		1 (4)
	慢性	1 (100)			3 (100)			2 (50)	2 (50)		2 (100)			2 (40)	3 (60)	
	慢性急性増悪	14 (74)	1 (5)	4 (21)	14 (47)	4 (13)	12 (40)	18 (50)	5 (14)	13 (36)	10 (59)	3 (18)	4 (23)	16 (41)	12 (31)	11 (28)
計		37 (88)	1 (2)	4 (10)	29 (62)	5 (11)	13 (27)	41 (62)	11 (17)	14 (21)	36 (84)	3 (7)	4 (9)	41 (60)	15 (22)	12 (18)

改　善：症状の消失
やや改善：症状の軽減
不　変：症状に変化なし又は悪化
（　）%

Table 5．自覚症状・他覚的所見の改善度（中耳炎）

62%，中耳分泌物量68例中41例60%であった．

3．分離菌別臨床効果（Table 6）

分離菌			副鼻腔炎	急性中耳炎	慢性中耳炎	慢性中耳炎急性増悪	計
単独感染	グラム陽性菌	*S. aureus*	0/1	4/5	0/1	8/17	12/24(50)
		コアグラーゼ(−)*staphylococcus*	0/1	1/1		2/4	3/6
		Staphylococcus sp.	1/1	1/1		0/1	2/3
		S. pyogenes	1/1	1/1			2/2
		S. agalactiae	1/1				1/1
		S. pneumoniae	1/1	5/5			6/6
		Corynebacterium sp.	1/2			3/4	4/6
		小計 (%)	5/8 (63)	12/13 (92)	0/1	13/26 (50)	30/48 (63)
	グラム陰性菌	*K. oxytoca*	0/1				0/1
		P. aeruginosa		1/1	0/2	2/6	3/9
		P. stutzer	1/1				1/1
		Pseudomonas sp.	1/2		0/1		1/3
		H. influenzae		2/2			2/2
		Alcaligenes sp.		1/1			1/1
		小計	2/4	4/4	0/3	2/6	8/17(47)
計			7/12	16/17	0/4	15/32	38/65

＊ 著明改善・改善/効果判定例　鼻汁・耳漏消失→菌消失とする
（　）%

Table 6．分離菌別臨床効果

単独感染例65例中，グラム陽性菌が48例，グラム陰性菌が17例であった．有効率はグラム陽性菌が63%，グラム陰性菌では47%であった．耳鼻咽喉科領域感染症で検出されることの多い*S.pneumoniae* 6例，*H.influenzae* 2例ともに菌の消失を認めた．

4．副作用

113例中投与3日目に軽い下痢が1例に認められたが，投薬の中止とともに消失した．

考　　案

近年種々の抗生物質の使用により細菌感染症における検出菌の変貌は著しく，適切な薬剤の選択を慎重に行う必要がある．耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症である中耳炎，副鼻腔炎においてもグラム陰性菌の検出率が増加してきており，特に慢性感染症でのグラム陰性菌や嫌気性菌の検出率が高くなってきていると言われている[3,4]．Cefiximeはこのようなグラム陰性菌や嫌気性菌に対して，他剤に比べ比較的大きな効果を有するとされており，今回の検討を試みた．

急性疾患の検出菌は*S.aureus, S.pneumoniae, H.influenzae*が多いとされ，今回の結果でもこれらの菌に対する効果は良く，疾患別臨床効果でも急性中耳炎96%，慢性副鼻腔炎急性憎悪73%，急性副鼻腔炎58%と高い有効

率を得た．一方，慢性中耳炎の有効率は44％であり，その検出菌のうちグラム陰性菌は*P.aeruginosa*が9例と最も多く，その他の*Pseudomonas*属3例，*H.influensae*2例であった．今回は特に*P.aeruginosa*の検出が多かったためか急性感染症ほどの効果は得られなかった．しかし，近年慢性中耳炎におけるグラム陰性菌は増加の傾向にあり，今回は検出されなかったが，*P.mirabilis*の増加は著しいとされ[6]，本剤のこれらの菌に対する抗菌力は他剤と比べて優れているとの報告もあり[7]，このような疾患にも有効と思われた．

以上CFIXは中耳炎，副鼻腔炎の急性期には十分有効性があり，慢性期に対してもある程度の有効性が得られ，今日の耳鼻咽喉科領域感染症の検出菌の変貌に対応できる安全な薬剤であると考えられた．

ま と め

中耳炎82例，副鼻腔炎31例にCFIXを投与し，以下の結果を得た．

1．全体の臨床有効率は，61％であった．急性炎症，特に急性中耳炎では96％と極めて高い有効率を示した．
2．分離菌別臨床効果では，グラム陽性菌63％，グラム陰性菌47％であった．
3．副作用は113例中1例に軽い下痢を訴えた症例のみで，重篤なものは見られなかった．

参 考 文 献

1）Kawabata K.: Studies on β-lactam antibiotics. Synthesis and activity of new 3-ethynylcephalosporin, J. Antibiotics, 39 (3): 394～403, 1986.
2）Neu H. C.: Comparative in vitro activity and β-lactamase, stability of FR 17027, a new orally active cephalosporin, Antimicr. Agents Chemoth: 26, 174～180, 1984.
3）馬場駿吉：細菌感染症の当科における最近の動向，耳鼻臨床　71：5：505～527 1978.
4）馬場駿吉：耳鼻咽喉科領域の感染症 JOHNS 4 (4): 525～528, 1988.
5）小川道雄：グラム陰性杆菌に対するCefixime (CFIX)の抗菌機序，日本化学療法学会雑誌　33 (S-6): 103～108, 1985.
6）杉田麟也：中耳炎耳漏検出菌とその薬剤感受性の最近の動向，耳鼻臨床　71：513～518, 1978.
7）上村利明：新しい経口セファロスポリン，Cefixime (CFIX)のin vitro抗菌作用．日本化学療法学会雑誌　33 (S-6): 109～122, 1985.