

CLINICAL EFFECT OF CEFIXIME CHEMOTHERAPY ON SUPPURATIVE OTITIS MEDIA.

Shigeo Sawai¹⁾, Toshimi Kojima¹⁾, Keisuke Mizuta¹⁾, Yuka Kondo¹⁾, Yatsuji Ito¹⁾
Takashi Hiramatsu¹⁾, Hideo Miyata¹⁾, Eiji Asai²⁾, Shinichi Ohashi³⁾, Hikaru Koizumi⁴⁾
Keiko Goshima⁵⁾, Shinji Sakuma⁶⁾, Yasunari Shibata⁷⁾, Hiromichi Shirato⁸⁾, Kyoya Takagi⁹⁾
Miyako Takahashi¹⁰⁾, Mariko Hayashi¹¹⁾, Masanori Maeda¹²⁾, Shigenori Matsubara¹³⁾
Masami Yanagida¹⁴⁾, Takahiro Yamada¹⁵⁾

- 1) Department of Otolaryngology, Gifu University School of Medicine
- 2) Tokai Central Hospital
- 3) Takayama Red Cross Hospital
- 4) Ibi General Hospital
- 5) Gifu Red Cross Hospital
- 6) Gujo Central Hospital
- 7) Gifu City Hospital
- 8) Sekigahara Hospital
- 9) Hashima City Hospital
- 10) Gihoku General Hospital
- 11) Yoro Central Hospital
- 12) Ogaki City Hospital
- 13) Chuno Hospital
- 14) Gifu Prefectural Gifu Hospital
- 15) Gifu Prefectural Gero Hospital

We studied the clinical effect of Cefixime on suppurative otitis media.

The subjects were 146 patients aged 6 months to 81 years : 105 with acute suppurative otitis media and 41 with chronic suppurative otitis media.

The results were as follows.

- 1) The clinical efficacy rates were 76.2% in acute suppurative otitis media and 26.8 % in chronic suppurative otitis media.
- 2) The bacterial efficacy rate was 87.0%

in *H.influenzae*, 86.4% in *S.pneumoniae* and 50.0% in *S.aureus* of acute suppurative otitis media, and 35.7% in *S.aureus* and 0 % in *P.aeruginosa* of chronic suppurative otitis media.

- 3) Side effects were seen in two cases.

The symptoms were epigastric distress and facial eruption.

These results indicate that Cefixime is useful for the treatment of acute suppurative otitis media.

化膿性中耳炎に対する Cefixime の有用性

澤井 薫 夫¹⁾ 小島 俊 己¹⁾ 水田 啓 介¹⁾ 近藤 由 香¹⁾
 伊藤 八 次¹⁾ 平松 隆¹⁾ 宮田 英 雄¹⁾ 浅井 栄 司²⁾
 大橋 伸 一³⁾ 小泉 光⁴⁾ 五島 桂 子⁵⁾ 佐久間 伸 二⁶⁾
 柴田 康 成⁷⁾ 白戸 弘 道⁸⁾ 高木 恭 也⁹⁾ 高橋 美也子¹⁰⁾
 林 真理子¹¹⁾ 前田 正 徳¹²⁾ 松原 茂 規¹³⁾ 柳田 正 巳¹⁴⁾
 山田 剛 寛¹⁵⁾

- 1) 岐阜大学耳鼻咽喉科
- 2) 東海中央病院耳鼻咽喉科
- 3) 高山赤十字病院耳鼻咽喉科
- 4) 揖斐総合病院耳鼻咽喉科
- 5) 岐阜赤十字病院耳鼻咽喉科
- 6) 郡上中央病院耳鼻咽喉科
- 7) 岐阜市民病院耳鼻咽喉科
- 8) 関ヶ原病院耳鼻咽喉科
- 9) 羽島市民病院耳鼻咽喉科
- 10) 岐北総合病院耳鼻咽喉科
- 11) 養老中央病院耳鼻咽喉科
- 12) 大垣市民病院耳鼻咽喉科
- 13) 中濃病院耳鼻咽喉科
- 14) 県立岐阜病院耳鼻咽喉科
- 15) 県立下呂温泉病院耳鼻咽喉科

はじめに

Cefixime (CFIX) は経口用 Cephem 剤で、グラム陽性菌、陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有し、 β -ラクタマーゼに対して極めて安定である¹⁾。

グラム陽性菌、陰性菌が検出される中耳炎に効果があることが考えられる。

今回、化膿性中耳炎に対する CFIX の有用性を多施設で検討したので報告する。

対象と方法

(1) 対象：1989年7月より1990年8月までに、岐阜大学耳鼻咽喉科と関連14病院耳鼻咽喉科に来院した化膿性中耳炎146例（急性化膿性中耳炎105例，慢性化膿性中耳炎41例）である。男性73例，女性73例で，年齢は6カ月から81歳である。急性化膿性中耳炎105例中95例（90.5%）が9歳以下であっ

た。

(2) 投与方法：体重30kg未満の小児には1回3～6 mg/kg，30kg以上の小児と成人には1回100または200mgを，1日2回経口投与した。投与期間は原則として7日以上とした。また原則として他の抗生剤，ステロイド剤（局所療法を含む），解熱鎮痛剤，消炎剤などの併用は避けた。鼓膜切開は主治医が必要と認めた場合行った。

(3) 評価項目：自覚症状，他覚所見，細菌検査所見につき評価した。自覚症状は耳痛，耳閉塞感，他覚所見は鼓膜・鼓室粘膜発赤，中耳分泌物量，鼓膜膨隆の程度につき，投与前，投与3日目，投与7日目（または投与終了時）に評価した。耳痛，耳閉塞感は+（あり），-（なし）の2段階，鼓膜・鼓室粘膜発赤，中耳分泌物量，鼓膜膨隆は

卍 (強度), ++ (中等度), + (軽度), - (なし) の4段階で程度を評価した。なお両側中耳炎の場合は重症側を対象とし, 重症度が左右同等の場合は右側を対象とした。

細菌検査は, 原則として, 外耳道をインゾン原液にて, 2~3回消毒し, 中耳分泌物を採取し, シードスワブ1号の輸送培地を使用した。三菱油化BCLにおいて細菌の分離同定, 最小発育阻止濃度を日本化学療法学会標準法²⁾に基づいて測定した。

(4) 効果判定: 臨床効果につき主治医による判定と統一効果判定(統一的な判定基準による判定 馬場ら³⁾, 1987)を行った。

主治医による判定は自覚症状, 他覚所見の各評価項目に対する効果を消失(卍→-, ++→-, +→-), 改善(卍→+, ++→+, +→+), 不変(卍→卍, ++→++, +→+), 悪化(++→卍, +→卍, +→卍, -→+, -→++, -→卍)の4段階に評価した。その評価から主治医の判断で臨床効果を著効, 有効, やや有効, 無効の4段階で判定した。

統一効果判定は, 自覚症状(耳痛)と他覚所見(鼓膜・鼓室粘膜発赤, 中耳分泌物量)との組み合わせを用いた基準で, 臨床効果を著効, 有効, やや有効, 無効の4段階で判定するものである。

細菌に対する効果は, 検出菌の消長により消失, 一部消失, 菌交代, 不変の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, 細菌に対する効果は消失と判定した。

成績

1) 自覚症状, 他覚所見に対する効果

急性化膿性中耳炎の成績をTable 1に示した。

自覚症状では耳痛の投与3日目の改善率が90.9%と高かった。耳閉塞感の改善率は7日目で73.7%であった。他覚所見では鼓膜

		判定日	判定例数	消失	改善	不変	悪化	改善率%
自覚症状	耳痛	3日目	66	60		6		90.9
		7日目	67	63	4			100
	耳閉塞感	3日目	29	17		12		58.6
		7日目	38	27	1	10		73.7
他覚所見	鼓膜・鼓室 粘膜発赤	3日目	81	32	32	14	3	79.0
		7日目	80	52	17	8	3	85.2
	中耳 分泌物量	3日目	86	39	12	20	15	59.3
		7日目	75	55	11	5	4	88.0
	鼓膜膨隆	3日目	72	53	11	8		88.9
		7日目	73	64	3	3	3	91.8

Table 1 Efficacy on subjective symptoms and objective signs of acute suppurative otitis media

膨隆が3日目に88.9%と高い改善率を示した。中耳分泌物量の3日目の改善率は59.3%とやや低いが, 7日目には88.0%と高くなっている。鼓膜・鼓室粘膜発赤では, 7日目の改善率は3日目の改善率より, 6.2%しか上昇していないが, 消失の例数が増加している。

鼓膜切開は75例に行った。鼓膜切開を行った場合と行わなかった場合の改善率を比較した。鼓膜切開を行った場合は, 耳痛の3日目, 鼓膜・鼓室粘膜発赤の3日目と7日目, 鼓膜膨隆の3日目に, 鼓膜切開を行わなかった場合と χ^2 検定して, 改善率の有意差を認めた。

慢性化膿性中耳炎の成績をTable 2に示した。耳閉塞感, 鼓膜・鼓室粘膜発赤, 中耳分泌物量の3日目と7日目の改善率は低い値であった。

2) 臨床効果

急性化膿性中耳炎に対する臨床効果は, 主治医判定で有効率76.2%, 統一効果判定で78.3%であった。

慢性化膿性中耳炎に対する臨床効果は, 主治医判定で有効率26.8%, 統一効果判定で25.0%であった。

主治医判定と統一効果判定の有効率は近

		判定日	判定例数	消失	改善	不変	悪化	改善率%
自覚症状	耳痛	3日目	13	6		7		46.2
		7日目	9	6		2	1	66.7
	耳閉塞感	3日目	19	4		15		21.1
		7日目	15	3		12		20.0
他覚所見	鼓膜・鼓室 粘膜発赤	3日目	28	5	7	16		42.9
		7日目	26	9	5	11	1	53.8
	中耳 分泌物量	3日目	34	3	11	20		41.2
		7日目	33	5	10	18		45.5
鼓膜膨隆	3日目	5	3		2		60.0	
	7日目	5	4		1		80.0	

Table 2 Efficacy on subjective symptoms and objective signs of chronic suppurative otitis media

似していたので、急性化膿性中耳炎と慢性化膿性中耳炎のそれぞれの2元集計表を作成し、Spearmanの順位相関係数を算出し、無相関の検定を行ったところ、主治医判定と統一効果判定は相関を示した。

3) 細菌に対する効果

急性化膿性中耳炎105例中、細菌検査を

施行した症例は104例で、そのうち95例に検出菌を認めた。単独菌感染で多い菌は、*H.influenzae* 23例 (24.2%)、*S.pneumoniae* 22例 (23.2%)、*S.aureus* 6例 (6.3%)であり、菌陰性化率はそれぞれ87.0%、86.4%、50.0%であった (Table 3)。複数菌感染もみられ、その効果は Table 3 に示したとおりである。

慢性化膿性中耳炎41例中、細菌検査を施行した症例は41例で、全例検出菌を認めた。単独菌感染で多い菌は、*S.aureus* 16例 (39.0%)、*Coagulase (-) Staphylococcus* 3例 (7.3%)、*Corynebacterium sp.* 3例 (7.3%)、*P.aeruginosa* 2例 (4.9%)であり、菌陰性化率はそれぞれ35.7%、100%、33.3%、0%であった (Table 4)。複数菌感染では Table 4 のとおりである。

また、検出菌の最小発育阻止濃度 MIC₅₀ は *H.influenzae* 0.05 μg/ml、*S.pneumoniae* 0.78 μg/ml、*S.aureus* 12.5 μg/ml で

		検出菌	症例数	消失	菌交代	一部消失	不変	不明	菌陰性化率%
単 独 菌 感 染	グラム 陽性菌	<i>S.aureus</i>	6	3			3		50.0
		<i>C(-)Staphylococcus</i>	4	3				1	100.0
		<i>S.pneumoniae</i>	22	18	1	1	2		86.4
		<i>S.pyogenes</i>	4	3		1	1		75.0
		<i>Corynebacterium sp.</i>	1	1					
		その他	10	8	1			1	
		小計	47	36	2	1	6	2	84.4
	グラム 陰性菌	<i>H.influenzae</i>	23	20		2	1		87.0
		その他	4	3				1	
		小計	27	23		2	1	1	88.5
複 数 菌 感 染	グラム陽性菌+陽性菌		7	5		1		1	83.3
	グラム陽性菌+陰性菌		11	7		1	1	2	77.8
	グラム陰性菌+陰性菌		1	1					
	3種以上		2	2					
小計		21	15		2	1	3	83.3	
総 計			95	74	2	5	8	6	85.4

Table 3 Isolated bacteria and effectiveness on bacteria of acute suppurative otitis media

検出菌		症例数	消失	菌交代	一部消失	不変	不明	菌陰性化率%	
単 独 菌 感 染	グラム 陽性菌	<i>S.aureus</i>	16	5		2	7	2	35.7
		<i>C(-)Staphylococcus</i>	3	2				1	100.0
		<i>S.pneumoniae</i>	0						
		<i>S.pyogenes</i>	0						
		<i>Corynebacterium sp.</i>	3		1		2		33.3
	その他	3	1				2		
	小計	25	8	1	2	9	5	45.0	
	グラム 陰性菌	<i>H.influenzae</i>	0						
		<i>P.aeruginosa</i>	2			1	1		
		その他	5	1		1	2	1	0
小計	7	1		2	3	1	25.0		
複 数 菌 感 染	グラム陽性菌+陽性菌	4	1		1	1	1	33.3	
	グラム陽性菌+陰性菌	3	1			1	1	50.0	
	グラム陰性菌+陰性菌	2				2			
	3種以上	0							
小計	9	2		1	4	2	28.6		
総 計		41	11	1	5	16	8	36.4	

Table 4 Isolated bacteria and effectiveness on bacteria of chronic suppurative otitis media

あった。

4) 副作用

消化器症状1例，顔面発疹1例を認めたが軽度であった。

考 察

自覚症状，他覚所見に対する効果では，急性化膿性中耳炎の耳痛，鼓膜膨隆，中耳分泌物量の改善率は高く，鼓膜・鼓室粘膜発赤，耳閉塞感の改善率はやや低く，柏木⁴⁾らと同様の傾向を認めた。3日目の耳痛，鼓膜膨隆の改善率が高いのは，鼓膜切開のためと考えられる。

急性化膿性中耳炎に対する有効率は主治医判定で76.2%であり，馬場らの報告⁵⁾ (81.9%)と同程度であった。

慢性化膿性中耳炎に対する有効率が26.8%と低かったのは，本薬剤の有効菌種でない*S.aureus*が検出されたのが16例(39%)を占めていたためと考えられる。

急性化膿性中耳炎，慢性化膿性中耳炎の臨

床効果について，主治医判定と統一効果判定は相関を示したので，主治医判定の客観性が考えられた。

急性化膿性中耳炎の検出菌は*S.pneumoniae*，*H.influenzae*が多く，*S.aureus*，*B.catarrrhalis*がこれにつぐ頻度と報告されている。また*H.influenzae*は最近β-ラクタマーゼ産性株が増加しているといわれている。慢性化膿性中耳炎では*S.aureus*，グラム陰性桿菌の検出率が高くなっている⁶⁾。今回，我々の検出菌の頻度でも，急性化膿性中耳炎では*H.influenzae*，*S.pneumoniae*，*S.aureus*が多く同様の結果であった。慢性化膿性中耳炎では*S.aureus*が多く従来の報告と同様の結果であったが，*P.aeruginosa*の検出率は低かった。

細菌に対する効果については，*S.pneumoniae*，*H.influenzae*の菌陰性化率はそれぞれ86.4%，87.0%と高かったが，*S.aureus*の菌陰性化率は急性化膿性中耳炎で50.0%，慢性化膿性中耳炎で35.7%と低かった。そのため

他の報告⁷⁾⁸⁾にみられるように、慢性化膿性中耳炎に対しては第一選択にならないが、急性化膿性中耳炎に対しては有効率が高く、また副作用も少なく、有用と考えられた。

ま と め

1. 化膿性中耳炎に対するCFIXの有用性を多施設にて検討した。
2. 急性化膿性中耳炎(105例)の臨床効果は、主治医判定で76.2%、統一効果判定で78.3%で有効率が高かった。慢性化膿性中耳炎(41例)の臨床効果は、主治医判定で26.8%、統一効果判定で25.0%であった。
3. 主治医判定と統一効果判定は相関を示した。
4. *S.pneumoniae*, *H.influenzae* に対する菌陰性化率が高かった。*S.aureus* の菌陰性化率は低かった。
5. 副作用は消化器症状1例、顔面発疹1例のみで軽度であった。

参 考 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 FKO27, 1984.
- 2) 三橋 進: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について, CHEMOTHERAPY, 29: 76-79, 1981.
- 3) 馬場駿吉: 小児急性化膿性中耳炎に対するCefiximeとCefaclorの薬効比較試験, The Japanese Journal of Antibiotics, 40: 1-24, 1987.
- 4) 柏木令子: 多施設での中耳炎, 副鼻腔炎に対するCefixime(CFIX)の臨床統計, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌, 9: 253-258, 1991.
- 5) 馬場駿吉: 小児急性化膿性中耳炎に対するCefixime(CFIX)の薬効評価, 耳鼻と臨床, 32: 425-435, 1986.
- 6) 馬場駿吉: 耳鼻咽喉科領域の感染症 - その検出菌の動向と薬剤選択 -, JOHNS, 4: 525-528, 1988.
- 7) 竹内万彦: 中耳炎, 副鼻腔炎に対するCefiximeの有用性, 耳鼻臨床, 83: 1751-1756, 1990.
- 8) 晁 清文: セフィキシムによる中耳炎の治療成績, 耳鼻臨床, 84: 1339-1344, 1991.