

## CLINICAL STUDY ON CEFIXIME IN THE FIELD OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY

Mariko TOMITA<sup>1)</sup>, Reiki YAKATA<sup>1)</sup>, Osamu TANAKA<sup>1)</sup>, Hiroshi MIYAHARA<sup>1)</sup>, Yoshihiro TSURUTA<sup>2)</sup>, Kounosuke WAKUDA<sup>3)</sup>, Katsuya AKIOKA<sup>4)</sup>, Yukio ETOH<sup>5)</sup>, Tsuneo YOSHIKAWA<sup>6)</sup>, Kazutaka UEDA<sup>7)</sup>, Takashi MATSUNAGA<sup>1)</sup>

1) Nara Medical University, 2) Yao City Hospital, 3) Nara Prefectural Nara Hospital, 4) Haibara General Hospital, 5) Saiseikai Nara Hospital, 6) Nara Prefectural Gojyo Hospital, 7) Tenri City Hospital

Dose related efficacy of Cefixime (CFIX X) to paranasal sinusitis and otitis media was clinically evaluated. 57 patients with otitis media and 18 patients with paranasal sinusitis were treated with CFIX and the patients were divided into high-dose group (10mg/kg) and low-dose group (5 mg/kg). The efficacy rate of CFIX to

otitis media was 80.0% for the high-dose group and 87.5% for low-dose group, and that to paranasal sinusitis was 75.0% and 30.0% respectively. No severe side-effect was observed. It was suggested that prescribing CFIX at high dose might be a useful method in certain circumstance.

## 小児の耳鼻咽喉科感染症における セフィキシム細粒の用量検討

富田 まり子<sup>1)</sup> 矢形 礼貴<sup>1)</sup> 田中 治<sup>1)</sup>  
宮原 裕<sup>1)</sup> 鶴田 至宏<sup>2)</sup> 和久田 幸之助<sup>3)</sup>  
秋岡 勝哉<sup>4)</sup> 衛藤 幸男<sup>5)</sup> 吉川 恒男<sup>6)</sup>  
上田 和孝<sup>7)</sup> 松永 喬<sup>1)</sup>

- 1) 奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室
- 2) 八尾市立病院耳鼻咽喉科
- 3) 県立奈良病院耳鼻咽喉科
- 4) 榛原総合病院耳鼻咽喉科
- 5) 済生会奈良病院耳鼻咽喉科
- 6) 県立五条病院耳鼻咽喉科
- 7) 天理市立病院耳鼻咽喉科

## はじめに

Cefixime(商品名:セフспан 以下CFIX)は、各種βラクタマーゼに安定で、グラム陽性菌、陰性菌に広い抗菌スペクトルを持つ経口セファロsporin剤である。すでに我々は口蓋扁桃摘出術の小児患者を対象とし、1日用量10mg/kgと5mg/kg投与では、口蓋扁桃組織移行に明かな用量依存性があることを報告した<sup>1)</sup>。今回、小児耳鼻咽喉科感染症患者にCFIX細粒剤を投与し、その投与量の差による臨床効果の違いを検討したので報告する。

## 対象および方法

## 1) 対象

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科およびその関連病院を受診した、30kg未満の小児患者75例で、その疾患の内訳は、中耳炎57例、副鼻腔炎18例であった(Table 2, 3)。疾患の重症度は臨床症状および臨床所見をもとに主治医が軽症、中等症、重症の3段階に分類した。

## 2) 投与方法

1グラム中、CFIX 50mg含有の細粒を1日10mg/kg分2(以下10mg群)または5mg/kg分2(以下5mg群)で投与した。10mg群、5mg群の割合は封筒法により決定した。投与期間は原則として7日間とし、他の抗菌薬、解熱鎮痛剤などの併用は避けることとした。

## 3) 臨床効果判定基準

自覚症状と、他覚的所見を、投与前、投与3日目、7日目に観察記録した。また可能な限り中耳分泌液あるいは鼻汁の細菌学的検査を行った。総合効果はTable 1に示す基準

著効	: 3日以内に主要症状および検査所見が消失または著明に改善したもの。
有効	: 7日以内に主要症状および検査所見が消失または著明に改善したもの。
やや有効	: 7日目に一部の主要症状および検査所見が消失または改善したもの。
無効	: 主要症状および検査所見の改善がみられなかったか悪化したもの。

Table 1 Standerd of efficacy evaluation

にしたがって主治医が判断した。対象総数に対する著効例および有効例の割合を有効率として算定した。

## 結 果

## 1) 患児背景

投与症例数は中耳炎57例、副鼻腔炎18例、合計75例であった。中耳炎の内訳は、10mg群では、男性9例、女性16例、合計25例で、平均年齢は4.9才、平均体重は17.6kgで、重症度では、軽症11例、中等症12例、重症2例であった。5mg群では、男性19例、女性13例、合計32例で、平均年齢は4.5才、平均体重は17.6kgで、重症度では、軽症21例、中等症11例で重症は含まれていなかった。なお各群とも全例が急性中耳炎であった(Table 2)。

	中耳炎	
	10mg群	5mg群
症例数	25例	32例
男性	9例	19例
女性	16例	13例
平均年齢	4.9歳	4.5歳
最年少	7ヶ月	10ヶ月
最年長	10歳	10歳
平均体重	17.6 Kg	17.6 Kg
軽症	11例	21例
中等症	12例	11例
重症	2例	0例

Table 2 Items of cases for otitis media

副鼻腔炎の内訳は10mg群では、男性5例、女性3例の合計8例で、平均年齢は6.1才、平均体重は21.0kgであった。重症度は、軽症4例、中等症4例であり、病期は急性6例、

慢性2例であった。5mg群では、男性4例、女性6例の合計10例で、平均年齢は6.4才、平均体重は21.1kgであった。重症度は、軽症4例、中等症6例であり、病期は急性3例、慢性4例、慢性の急性増悪3例であった (Table 3)。

副鼻腔炎

	10mg群	5mg群
症例数	8例	10例
男性	5例	4例
女性	3例	6例
平均年齢	6.1歳	6.4歳
最年少	2歳	2歳
最年長	9歳	10歳
平均体重	21.0 Kg	21.1 Kg
軽症	4例	4例
中等症	4例	6例
重症	0例	0例
急性	6例	3例
慢性	2例	4例
慢性の急性増悪	0例	3例

Table 3 Items of cases for paranasal sinusitis

2) 臨床効果判定

中耳炎では10mg群で、著効6例、有効14例、やや有効5例で、有効率80.0%であった。5mg群で、著効9例、有効19例、やや有効4例で、有効率87.5%であった。中耳炎では両群間で有効率に有意差は認められなかった (Table 4)。また、重症度別に有効率を比較しても、両群間に有意差は認められなかった (Table 5)。副鼻腔炎では10mg群で、著効2

	著効	有効	やや有効	無効	計	有効率(%)
10mg群	6	14	5	0	25	80.0
5mg群	9	19	4	0	32	87.5

Table 4 Clinical efficacy of GFIX to otitis media

	著効	有効	やや有効	無効	計	有効率(%)
軽症 10mg群	3	6	2	0	11	81.8
5mg群	8	11	2	0	21	90.5
中等症 10mg群	3	8	3	0	14	78.6
および重症 5mg群	1	8	2	0	11	81.8

Table 5 Clinical efficacy of GFIX to otitis media (classified according to seriousness)

例、有効4例、やや有効1例、無効1例で、有効率75.0%であった。5mg群で、有効3例、やや有効4例、無効3例で、有効率30.0%であった。副鼻腔炎では、10mg群での有効率が有意に高値を示した (P<0.05) (Table 6)。

	著効	有効	やや有効	無効	計	有効率(%)
10mg群	2	4	1	1	8	75.0
5mg群	0	3	4	3	10	30.0

Table 6 Clinical efficacy of CFIX to paranasal sinusitis. (\* : p<0.05)

3) 分離菌

本剤投与前に細菌学的検査を行ったのは、中耳炎7例、副鼻腔炎5例である。中耳炎は中耳分泌液、副鼻腔炎では中鼻道鼻汁の培養検査を行った。疾患別分離菌をTable 7に

	菌種	中耳炎	副鼻腔炎*
グラム陽性菌	<i>S.aureus</i>	1	
	<i>S.pyogenes</i>	3	1
	<i>S.pneumoniae</i>	2	4
グラム陰性菌	<i>H.influenzae</i>	2	4
	<i>B.catarrhalis</i>	1	3
	<i>Pseudomonas SP</i>		1

\* 中鼻道鼻汁による

Table 7 Isolated bacteria from otitis media and paranasal sinusitis.

示す。中耳炎7例のうち、単独感染例は3例 (*S.aureus* 1例, *S.pneumoniae* 1例, *H.influenzae* 1例) であり、いずれも有効以上の臨床効果が得られた。副鼻腔炎5例のうち単独感染例は1例 (*H.influenzae*) であり、臨床効果は無効であった。

#### 4) 副作用

10mg群では33例中、2例に下痢、1例に軟便を、5mg群では42例中、1例に下痢を認めたが、いずれも投薬の中止とともに軽快した。

### 考 察

CFIX は耳鼻咽喉科領域では中耳炎、副鼻腔炎に適応があり、すでに優れた臨床効果の報告が散見される<sup>2)3)4)5)</sup>。投与量は小児に対しては1日量3-6mg/kgであり、最大12mg/kgまで使用が認められている。すでに我々は、口蓋扁桃摘出術の小児患者を対象として、1日用量10mg/kgと5mg/kgの2群で血清濃

度および組織濃度を比較し報告している<sup>1)</sup>。

Fig. 1に示すごとく血清濃度は240分以降では両群間に差はみられなかった。しかし組織濃度では投与後240分以降でも10mg/kg投与群で高濃度を維持していた。つまり、抗生剤の増量投与によって、組織濃度を有効に上昇させ得ることが確かめられた。一般に日常臨床では小児への抗生剤の投与量は経験的に調節されることが多いが、このように、抗生剤の増量投与は有用な使用方法である可能性が示唆された。そこで今回我々は、この結果を臨床的にうらづけるために小児の中耳炎、副鼻腔炎を対象にCFIX 1日10mg/kg投与群、5mg/kg投与群における有効性の差を検討した。

その結果、中耳炎では両者に差がなく、ともに高い有効率を示し、副鼻腔炎では2群の間に差が認められた。藤田ら<sup>6)</sup>は小児感染症患者を対象にCFIX 1日5.0-6.9mg/kg投与群と11.0-12.9mg/kg投与群の2群で比較し、有効率に有意差を認めなかったと報告している。また成人のみを対象として行われた100mg投与と200mg投与との検討においても、有効率ならびに組織濃度に有意差が認められなかったとしている<sup>7)</sup>。

今回検討した中耳炎は全例が急性で、その起炎菌は*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *B.catarrhalis*の検出頻度が高かった。この結果は、諸家の起炎菌報告に一致している<sup>8)9)</sup>。CFIXのこれらの菌に対するMIC<sub>80</sub>感受性分布では各々、0.2μg/ml, 0.05μg/ml, 0.39μg/mlときわめて高い抗菌力がみられている<sup>10)</sup>。したがって、低用量でも十分な効果があり、10mg群、5mg群ともに高い有効率を示したと思われる。

これに対し副鼻腔炎の内訳は、急性9例、慢性6例、慢性の急性増悪3例であった。急性副鼻腔炎の起炎菌は急性中耳炎と同様*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *B.catarrhalis*

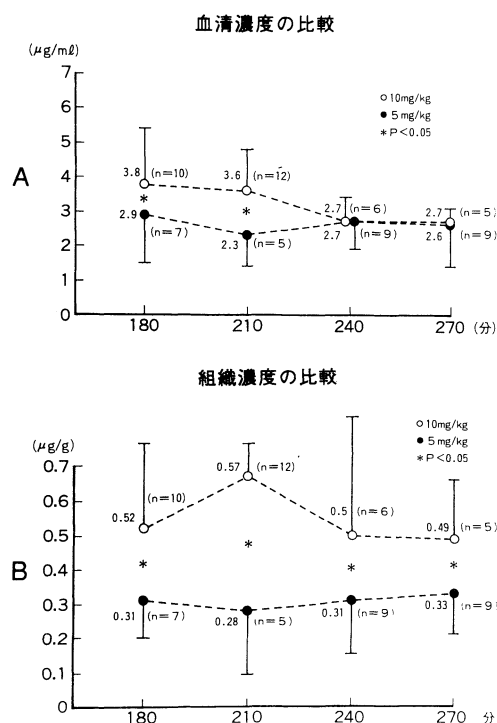


Fig. 1 Plasma concentration(A) and tonsillar concentration(B) of CFIX

の検出頻度が高いと言われている<sup>8)9)</sup>。しかし、慢性副鼻腔炎や慢性の急性増悪例では *S.aureus*, *P.aeruginosa* また、嫌気性菌の検出頻度が増加すると言われており<sup>8)</sup>、これらの菌種に対する CFIX の感受性は十分でない<sup>10)</sup>。今回の検討において、5 mg群に比べ、10mg群でより高い有効率が得られたのは、増量投与により高い組織濃度が長時間維持することができたため、感受性の比較的低い菌種をもカバーし得たためと考えられる。

副作用は軽度の下痢または軟便のみで重篤なものはないが、10mg群で31例中3例(9.7%)、5 mg群で42例中1例(2.4%)と10 mg群において高頻度にみられる傾向があった。CFIX の副作用はそのほとんどが消化器症状で常用量における頻度は0~4%と低く、安全性の高い薬剤であると報告されている<sup>11)12)</sup>。しかし、10mg/kg以上の投与になると、糞便内細菌叢の変化がみられ、下痢軟便などの頻度が増加するとの報告もある<sup>6)</sup>。临床上の有用性を考える場合、このような副作用の問題も加味される必要があると思われる。

CFIX は小児中耳炎、副鼻腔炎に対して有用性の高い経口抗生物質であるといえるが、起炎菌あるいは病期などを考慮し、必要に応じて増量投与することは、有用な使用方法であると思われる。

#### ま と め

- 1) CFIX 細粒剤の投与量による臨床的な有効性の差を検討した。
- 2) 中耳炎に対する有効率は、10mg投与群で80.0%、5 mg投与群で87.5%であり、両群間に有意差が認められなかった。
- 3) 副鼻腔炎に対する有効率では、10mg投与群で75.0%、5 mg投与群で30.0%であり、両群間に有意差が認められた ( $P<0.05$ )。
- 4) 起炎菌や病期などを考慮し、必要に応じて抗生剤を増量投与することは、有用であると思われる。

#### 参 考 文 献

- 1) 鶴田至宏, 他; Cefixime (CFIX) の扁桃組織移行に関する用量検討, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌, 10; 102-107, 1992.
- 2) 竹内万彦, 他; 中耳炎, 副鼻腔炎に対する Cefixime の有用性, 耳鼻臨床, 83; 1751-1756, 1990.
- 3) 馬場駿吉, 他; 副鼻腔炎に対する Cefixime (CFIX) の薬効評価, 耳鼻, 32; 436-449, 1986.
- 4) 木下治二, 他; 耳鼻咽喉科領域における Cefixime (CFIX) の基礎的ならびに臨床的検討, CHEMOTHERAPY, 33 (S-6); 817-827, 1985.
- 5) 柏木令子, 他; 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, 1990.
- 6) 藤田晃三, 他; 小児感染症患者における Cefixime の投与量と臨床効果および副作用の検討, 小児科臨床, 43; 1987-1993, 1990.
- 7) 荻野 仁, 他; 急性扁桃炎, 急性咽頭炎などに対する Cefixime (CFIX) の臨床評価, CHEMOTHERAPY, 33 (S-6); 828-842, 1985.
- 8) 馬場駿吉; 上気道細菌感染の成立機序とその臨床, 第89回日耳鼻総会宿題報告モノグラフ, 1987.
- 9) 木下治二; 耳鼻咽喉科領域の感染症, 医学と薬学, 9; 1113-1120, 1983.
- 10) TOSHIAKI KAMIMURA et al; In vitro and in vivo antibacterial properties of FK 027, a new orally active cephem antibiotic, Antimicrobial Agents And Chemotherapy, 25; 98-104, 1984.
- 11) 松尾 保, 他; 小児科領域感染症に対する Cefixime (CFIX) の臨床的研究, 小児

科診療, 53 ; 186-194, 1990.

- 12) 小池通夫, 他 ; 小児科領域感染症に対する Cefixime (CFIX) の臨床的有効性, 安全性及び服薬コンプライアンスに関する検討, 小児科臨床, 44 ; 2565-2583, 1991.