

## 耳鼻科小児感染でのバナン<sup>®</sup>ドライ・シロップの検討

原田 保 久保 武 松永 亨 阪上 雅史

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室

田中 治 松永 喬

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科教室

### CLINICAL EFFICACY OF BANAN<sup>®</sup>-DRY SYRUP IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

Tamotsu Harada, Takeshi Kubo, Toru Matsunaga and Masafumi Sakagami  
Osaka University Medical School

Osamu Tanaka and Takashi Matsunaga  
Nara Medical University

Infections constitute a high percentage of the diseases treated in the field of otorhinolaryngology in the children.

We examined the efficacy and safety of Banan<sup>®</sup>-dry syrup and the trends of the organisms causing infections in 179 patients aged from four months to fourteen.

A total of 192 strains of organisms were detected and *S.pneumoniae* was pred-

ominant. The efficacy rate of Banan<sup>®</sup>-dry syrup was 89.4% for acute infections, 77.8% for chronic ones, and 85.5% over all.

Side effects occurred in 1.7% of the patients and the majority of them were gastrointestinal disorders.

Thus, we concluded that this drug was useful in the field of otorhinolaryngology.

#### はじめに

バナン<sup>®</sup> (CPDX-PR) は抗菌スペクトルが広範囲で、これまでの経口用セフェム系薬剤が抗菌力を有していない *Enterobacter*, *Citrobacter* および *indole* (+) *Proteus* などにも抗菌力があるとともに、 $\beta$ -ラクタマーゼにも安定であるため、本酵素を産生する菌に対しても有用である。耳鼻咽喉科領域における小児感染症は日常診療において多々みられ、疾患、起炎菌など成人と多少違うし、薬剤の量あるいは香料などに起因する服薬性の問題

など成人と異なる問題点も多い。そこで今回、バナン<sup>®</sup>ドライシロップを当科領域の小児感染症に投与し有用性、安全性及び起炎菌の最近の傾向に関して検討したので報告する。

#### 対象および方法

##### 1. 対象

対象は平成3年9月1日より平成4年8月31日までに大阪大学医学部附属病院および関連病院を受診した179例であり、年齢別分布は4カ月～14歳(平均5.0歳)であった。対象疾患は急性中耳炎79例、慢性中耳炎の急性

憎悪3例，急性副鼻腔炎40例，慢性副鼻腔炎の急性増悪23例，急性扁桃炎5例，慢性扁桃炎の急性増悪2例，急性咽喉頭炎5例，限局性外耳炎11例であり，その他は Table 1 に示すごとくであった。

疾患別投与期間及び量

	症例数	投与期間 (日)	体重 (kg)	mg/kg/day	投与回数
急性中耳炎	79	6.1	16.8	8.4	2.6
慢性中耳炎の急性増悪	3	6.7	23.3	7.4	2.7
急性副鼻腔炎	40	6.5	19.2	8.4	2.5
慢性副鼻腔炎の急性増悪	23	5.8	21.1	7.9	2.3
急性扁桃炎	5	6.4	19.9	7.2	2.8
慢性扁桃炎の急性増悪	2	12.0	27.5	6.5	2.6
急性咽喉頭炎	5	5.6	17.9	8.2	2.6
限局性外耳炎	11	4.6	14.8	8.4	2.1
先天性耳瘻孔の感染症	4	7.0	15.8	7.8	2.2
急性鼻炎	2	4.0	13.5	8.8	2.5
頸部リンパ節炎	2	4.5	25.0	7.5	3.0
急性外耳炎	1	3.0	13.0	9.9	3.0
急性咽後膿瘍	1	7.0	18.5	9.7	3.0
頸部蜂窩織炎	1	4.0	23.0	12.2	4.0
平均	-	6.1	22.5	8.3	2.6
合計	179	-	-	-	-

Table 1

## 2. 投与量および方法

原則として1回3mg（力価）/kgを1日2～3回，用時懸濁して経口投与したが，症状に応じ主治医の判断にて増量して投与を行った。投与期間は3日以上とし14日を限度とした。各疾患における実投与期間および総投与量の平均は Table 1 に示したが，全体の平均投与期間は6.1日間で，平均投与量は8.3mg/kg/dayであった。併用薬剤に関して，ステロイド剤および抗生剤の注射および経口での投与は不可としたが，慢性中耳炎の急性増悪3例において抗生剤の点耳が行われていた。併用処置として，中耳炎では穿刺排膿は行わず，副鼻腔炎においても穿刺排膿および副鼻腔洗浄は行わず，扁桃炎においては穿刺排膿あるいは切開は行わなかった。

## 3. 細菌学的検討

本剤投与開始前に耳漏，鼻汁，膿栓を採取したが，これらを採取できない疾患に対しては炎症部位に滅菌綿棒をあて検体を採取し，同一施設にて起炎菌の分離，同定をした。

## 4. 臨床的観察項目および効果判定

中耳炎，外耳炎，先天性耳瘻孔の感染症に關しては，耳痛，耳閉塞感，鼓膜発赤および耳漏（量）を，副鼻腔炎，鼻炎に關しては，頭痛，鼻閉，鼻粘膜発赤，腫脹および鼻汁（量）を，咽喉頭炎，扁桃炎，咽後膿瘍に關しては，咽喉頭痛，咽喉頭発赤および膿苔を，頸部リンパ節炎，頸部蜂窩織炎に關しては疼痛および腫脹の程度を主治医が観察し，投与前に対し，3日目，7日目，投与終了時のそれぞれの変化を観察した。なお，両側罹患の場合はいづれか重症側を観察対象とした。これらの自他覚的所見の経日的推移により各主治医が著効，有効，やや有効，無効の4段階で臨床効果の判定を行った。

## 5. 服薬性

## 6. 副作用

本剤投与後，自他覚的に異常が認められた場合は主治医の判断にて投与を中止し，その症状，程度，発病時期，処置，経過などを詳細に観察した。

## 結 果

### 1. 細菌学的検討（Table 2）

179例中，124例において検査が実施できた。菌が検出できなかったものや明らかに常在菌と考えられたものが27例あり，これらをのぞき菌が検出できたのは97例，192菌であった。

同一症例で菌が1種類のみ検出されたのは33例であり，2種類は38例，3種類は23例，4種類は2例，6種類は1例であった。

検出菌中，グラム陽性菌は60.7%を占め，そのなかで *Streptococcus pneumoniae* が最も多くグラム陽性菌の28.4%であった。グラム陰性菌は38.7%検出され，そのなかで最も

多かったのは *Haemophilus influenzae* (グラム陰性菌の40.5%)であった。全体的にみて、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* の順に多かった。また真菌は1例にのみ検出された。

検出菌 (n=192)		
菌種		%
<b>グラム陽性</b>	<b>116</b>	<b>60.7</b>
1) <i>S. aureus</i>	22	19.0
2) <i>S. epidermidis</i>	14	12.1
3) <i>Staphylococcus</i>	16	13.8
4) <i>S. pneumoniae</i>	33	28.5
5) Group A <i>Streptococcus</i>	5	4.3
6) <i>Streptococcus</i>	4	3.4
7) <i>Corynebacterium</i>	15	12.9
8) <i>Micrococcus</i>	5	4.3
9) <i>Bacillus</i>	2	1.7
<b>グラム陰性</b>	<b>75</b>	<b>38.7</b>
10) <i>H. influenzae</i>	30	40.0
11) <i>H. parainfluenzae</i>	2	2.7
12) <i>B. catarrhalis</i>	16	21.3
13) <i>Branhamerra</i>	2	2.7
14) <i>P. fluorescens</i>	4	5.3
15) <i>P. aeruginosa</i>	2	2.7
16) <i>Pseudomonas</i>	5	6.7
17) <i>Neisseria</i>	7	9.3
18) その他(-)	7	9.3
19) 真菌	1	0.6

Table 2

2. 効果判定

急性中耳炎84.6%，急性副鼻腔炎92.3%，急性扁桃炎，急性咽喉頭炎，限局性外耳炎，急性鼻炎，急性外耳炎，急性咽後膿瘍はともに100%の有効率を示した。また慢性中耳炎および慢性副鼻腔炎の急性憎悪で前者は66.7%，後者は78.3%の有効率であった。頸部リンパ節炎の2例で有効率は50%と低率であったが、全体の有効率は85.5%を示した。急性・慢性疾患別の有効率を検討すると前者で89.4%，後者で77.8%と高値であった。

3. 服薬性

副作用のため投与中止した1例を除外し、178例の服薬に特別問題はなかった。

4. 副作用

3例(1.7%)に副作用を認めた。2例が胃腸症状であり、他の1例は皮膚発疹であった。その症状はどれも軽度なもので投薬中止により、無処置にて症状の改善を認めた。

考 察

細菌感染症は耳鼻咽喉科領域において重要な分野であり、特に小児の感染症は、比較的多くみられ、抗生剤を使用するにあたって、菌に対する感受性、安全性の問題はもちろんであるが他の薬剤との配合禁忌や服薬性のことなど気をつけなければならない点も多い。今回、我々は耳鼻咽喉科分野における小児感染症に対する、パナン®ドライシロップの有効性、安全性ならびに起炎菌について検討した。

本剤は体内で脱エステル化され、活性型のセフポドキシムとなる。セフポドキシムはグラム陽性菌ならびに陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、各種β-ラクタマーゼ産生菌に対しても有効である。124例において菌検査が行われ、明らかに常在菌と考えられた27例を除くと、97例で192菌検出された。

グラム陽性菌が60.7%，グラム陰性菌が38.7%，真菌が0.6%であった。グラム陽性菌中、最も多く検出されたのは *S.pneumoniae* で28.4% (グラム陽性菌中) であり、グラム陰性菌中では、*H.influenzae* が40.5%と最も多く検出されていた。我々は以前成人における当科領域感染症の起炎菌について検討した<sup>1)</sup>。この時、グラム陽性菌は69.1%，グラム陰性菌は29.0%であった。グラム陽性菌中、最も多く検出されたのは *S.aureus* で31.0%であり、*α-streptococcus* (8.4%)，*Staphylococcus epidermidis* (8.0%) の順であり、*S.pneumoniae* は1.9%とかなり低率に検出されていた。小児における今回の結果では *S.pneumoniae* が最も多く、次に *S.aureus* (19.0%) の順であり、我々をふくめ諸家の報告している<sup>2)3)4)</sup>

成人の起炎菌は小児のものとはかなり異なると考えられ、使用薬剤の選択にも注意する必要がある。また以前の報告<sup>1)</sup>の成人のグラム陰性菌は *Pseudomonas aeruginosa* (8.0%) が最も多く、*H. influenzae* はかなり少なく、*Haemophilus* 属としても1.9%であった。今回小児において、*P. aeruginosa* はわずか2.7%であり、グラム陰性菌においても小児と成人の感染症における起炎菌はかなり異なると考察できる。本剤は *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* などに強い感受性がある。

また *S. aureus* 中、我々の報告<sup>1)</sup>では75.3%が、折田ら<sup>4)</sup>の報告では79.2%がβ-ラクタマーゼ産生株であり、*H. influenzae* においても10~20%を産生株がしめていた。このような理由からも本剤のようなβ-ラクタマーゼに安定な薬剤が推奨される。

急性扁桃炎、急性咽喉頭炎、限局性外耳炎などは100%の有効率を示し、急性副鼻腔炎は92.3%、急性中耳炎84.6%で急性疾患では89.4%、慢性疾患でも77.8%の有効率を示し、全体で85.5%であった。本剤は急性疾患はもちろんであるが慢性疾患に対してもかなり有用な薬剤と考えられる。

副作用は179例中3例(1.7%)に認められたが、ほとんど胃腸症状であった。症状の程度は軽度であり、処置なしにて症状の改善を認めた。副作用の頻度を他剤と比較しても低率であったし、成人における本剤投与時のものよりも少なかった。また小児において、薬剤を投与する上で重要なものの一つは服薬性の問題である。本剤はオレンジ味にし、飲みやすいように工夫されているためか、副作用のため投与中止した1例をのぞいて178例すべてにおいて問題なく服薬されていた。耳鼻咽喉科領域の感染症において以前よりグラム陽性菌の比率が高いと考えられているが、グラム陰性菌の頻度が極端に低いというわけでもない。そこで我々は日常診療において比較

的広範囲なスペクトルを有する抗生剤を多用してきた。諸家や我々の報告でも予想以上にβ-ラクタマーゼ産生菌が多い。これらの理由や諸剤に対する耐性菌の出現などにより近年、一段と化学療法剤の開発はめざましい。特にピリドンカルボン酸系やセフェム系抗菌剤の開発が主体である。前者は小児に使用できる薬剤は限定されているが中枢性障害、幼若動物における関節障害やテオフィリンとの相互作用などに注意が必要であり、小児感染症領域では一般的ではない。後者においても、最近使用されているものや申請中のものの中でピバロイロオキシメチル(POM)基を側鎖にもつβ-ラクタマーゼ系の Prodrug において、Meleghら<sup>5)</sup>が問題点を指摘している。

彼らは、咽喉炎などの小児7人に上記のPOMを側鎖にもつ薬剤を7日間投与したとき尿中のカルニチン(CRN)が対照に比べて4~5倍多く排泄されていたと報告し、これはCRNが生体内のPOMを解毒するためと推測していた。CRNは組織内に広く分布しており、ミトコンドリア内で長鎖脂肪酸の酸化を促進する。特に長鎖脂肪酸の酸化が著明に増大する筋肉(心筋、骨格筋など)にCRNは豊富である。Holmes<sup>6)</sup>はCRNがどの程度低下すれば筋肉の症状が出るのか解明されていないが、筋疲労に注意すべきであると述べている。また藤井<sup>7)</sup>はこの薬剤の使用にあたって量的あるいは期間の問題を考慮に入ればあまり問題ないと考えているが生理的にCRN欠乏状態には注意を要するし、CRN代謝について慎重に検討し、安全限界を明らかにしなければいけないと述べている。セフェム系抗菌剤は広範囲なスペクトルを有し、我々の領域感染症に有用なものが多いが、POMを側鎖にもつセフェム系抗菌剤は、諸家が報告しているごとく十分に注意が必要と考えられる。

本剤はセフェム系抗菌剤であるがPOMを

側鎖にもっていないし、結果で示したように最近のグラム陽性菌、陰性菌にも有効で臨床的効果および安全性も高く当科領域小児感染症に有用で第一選択剤の一つに選ぶことのできる薬剤と考えた。

#### ま と め

1. 小児の耳鼻咽喉科領域感染症179例を対象として、バナン<sup>®</sup>ドライシロップの有効性、安全性ならびに最近の起炎菌の傾向について検討した。
2. 検出菌はグラム陽性菌60.7%、グラム陰性菌38.7%、真菌0.6%であった。
3. 有効率は急性疾患89.4%、慢性疾患の急性増悪77.8%、全体で85.5%であった。
4. 副作用は1.7%でほとんど胃腸障害であった。障害の程度はいずれも軽度であった。

#### 参 考 文 献

- 1) 原田 保, 松永 亨, 岡田益明, 他: 耳鼻科感染症に対するバナン<sup>®</sup>の臨床的検討. 耳鼻臨床 85: 2005~2015, 1992.
- 2) 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.
- 3) 馬場駿吉, 宮本直哉, 山本真一郎, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症における CS-976の基礎的, 臨床的検討. 耳鼻 38: 37~55, 1992.
- 4) 折田 浩, 荻野 仁, 石田 稔, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症における $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の分離頻度について. 日耳鼻感染症研究会会報 9: 232~239, 1991.
- 5) Melegh B, Kerner J, Bieber L, et al: Pivampicillin-promoted excretion of piv-aloylcarnitine in humans. Biochem Pharmacol 36: 3405~3409, 1987.
- 6) Holmes E, Greter J, Jacobson CE, et al: Carnitine deficiency induced by Pivampicillin and Pivmecillinam therapy. Lancet 311: 469~472, 1989.
- 7) 藤井良知: Pivalic acidを側鎖にもつ $\beta$ -lactam系 prodrugの安全性について. 医薬ジャーナル 26: 1236~1243, 1990.