

## 鼓膜チューブ留置耳における耳漏中の *S.aureus* に対するCFDNの効果

川口 隆明 加藤 寛

和歌山労災病院耳鼻咽喉科

山中 昇

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

### THE EFFECT OF CEFdinIR (CFDN) ON *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* IN OTORRHEA DURING VENTILATION TUBE THERAPY

Takaaki Kawaguchi, Yutaka Katoh

Department of Otolaryngology, Wakayama Rosai Hospital

Noboru Yamanaka

Department of Otolaryngology, Wakayama Medical College

From Nov. 1991 to Jul. 1994, ventilation tube therapy was performed in 153 ears (83 cases) diagnosed as otitis media with effusion, and otorrhea was observed in 48 ears (31%) during the treatment period.

- 1) 38% of the isolated bacteria was *Staphylococcus aureus*.
- 2) Otorrhea with *S.aureus* disappeared in 7 days on average by administration of CFDN in daily doses of 9mg/kg or 18 mg/kg (n=14).
- 3) CFDN, CCL, CPDX, EM, ABPC and MINO was tested for MIC against *S.*

*aureus* isolated from otorrhea during ventilation tube therapy (n=10).

MIC<sub>80</sub> of CFDN was 0.39 μg/ml, which was superior to MIC<sub>80</sub> of CCL, CPDX, EM and ABPC, except of MINO (0.2 μg/ml).

- 4) There were no side effects in any of the patients treated with CFDN.

These results suggest that CFDN is a useful antibiotic for the treatment of patients with otorrhea during ventilation tube therapy.

#### はじめに

Cefdinir (CFDN) は比較的最近開発された経口用セフェム剤であり、その構造式は Fig. 1 に示すとおりである。本剤はグラム陽性菌、陰性菌に対し広範なスペクトラムを有しており、とくに、*Staphylococcus aureus* を含む

グラム陽性菌に対し優れた抗菌力を示すとされている。

滲出性中耳炎患児におけるチューブ留置期間中、耳漏の出現をみることは、日常診療においてしばしば経験する。また、鼓膜チューブ留置耳における耳漏には *S.aureus* が多く

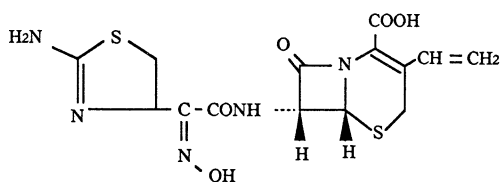


Fig. 1 Chemical structure of CFDN.

見られる。今回、チューブ留置期間中に耳漏をきたした症例に対してCFDNの細粒を使用し、臨床効果の検討を行なうとともに、鼓膜チューブ留置耳の耳漏に検出された*S.aureus*に対するMICを検討した。

#### 対象および方法

はじめに、1991年11月から1994年7月まで当科において滲出性中耳炎と診断され、鼓膜チューブ留置術を施行した症例は、83症例153耳で、年齢分布はFig. 2に示すとおりである。年齢は3歳が最も多く、平均年齢は4.6歳であった。また、鼓膜チューブは高研B型チューブを使用した。

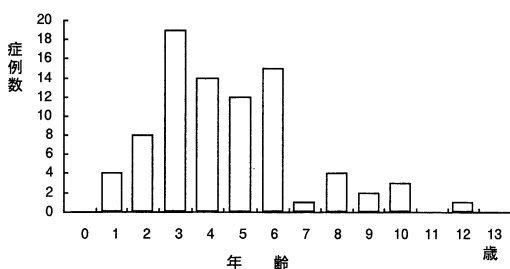


Fig. 2 Age distribution of the cases treated with ventilation tube

全症例のうち鼓膜チューブ留置耳に1回以上の耳漏を認めた症例数を同定し、耳漏中から分離された*S.aureus*およびその他の検出菌の頻度を求めた。

このうち、*S.aureus*が検出され、CFDNを投与した症例について耳漏消失までの臨床経過を検討した ( $n=14$ )。耳漏の量は+++から-まで4段階に評価した。+++は外耳道に耳漏が充満している状態、+は鼓膜に付着している程度とし、++はその中間、-

耳漏の認められない状態とした。CFDNの投与量は9mg/kgまたは18mg/kgとした。治療面において、臨床症状の改善を第一義としたために全例に点耳薬 (OFLXまたはCMX)の併用を行った。

さらに鼓膜チューブ留置耳の耳漏中に検出された*S.aureus*について、CFDN, CCL, CPDX, EM, MINO, ABPCのMICを測定し、比較検討を行った ( $n=10$ )。接種菌量は $10^6$  CFU/mlとした。

#### 結 果

##### 1) 鼓膜チューブ留置耳における耳漏の頻度について

全症例のうち鼓膜チューブ留置耳に1回以上の耳漏を認めた症例は全体の49%、耳漏の認められなかった症例は4.0%、他院紹介のため当科で経過観察していない症例が11パーセントであった (Fig. 3a)。症例の多くが両耳鼓膜チューブ留置であったため、全体として、鼓膜チューブ留置術を施行した153耳中48耳、31%に耳漏が認められた (Fig. 3b)。

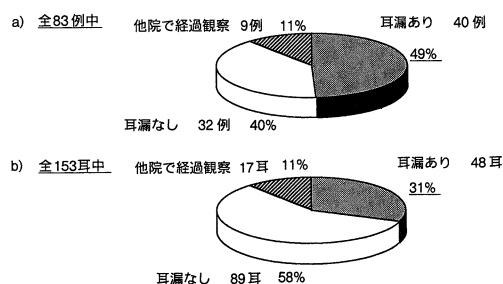


Fig. 3 Incidence of otorrhea during ventilation tube therapy

##### 2) 鼓膜チューブ留置耳における耳漏中の検出菌について

耳漏中の検出菌のうち、分離された菌株は*S.aureus*が最も多く、38%を占めていた。以下*Haemophilus influenzae* 14%、*CNS* 14%、*Corynebacterium* 7%、*Branhamella catarrhalis* 7%、*Pseudomonas aeruginosa* 4%、*Acinetobacter sp.* 4%、の順であった (Fig.

4).

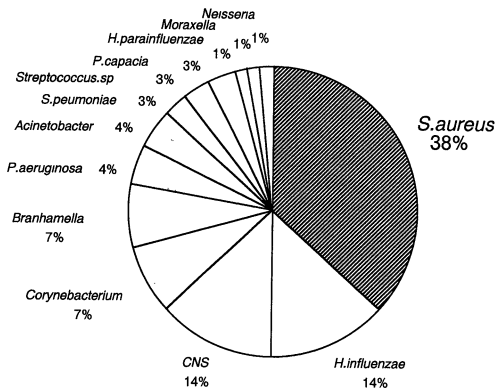


Fig. 4 Bacteria isolated from otorrhea during ventilation tube therapy

さらにこの鼓膜チューブ留置耳における耳漏に高頻度に検出された菌 (*S.aureus*, *H.influenzae*, CNS, *Corynebacterium*, *B.catarhalis*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*) について、反復感染症例数を検討した。 *S.aureus* については17例中5例が同じ症例で2回以上検出され、 *S.aureus* は、その他の菌に比べて反復感染の症例が多い傾向を示していた (Fig. 5)。

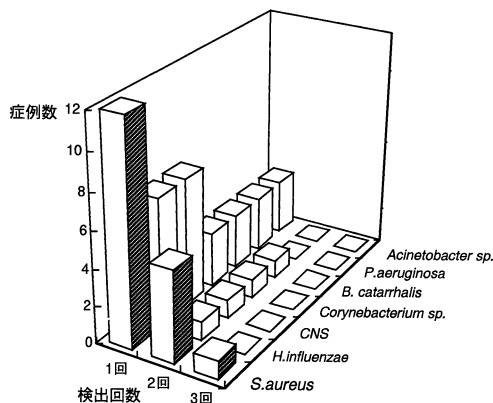


Fig. 5 Bacteria and the number of the cases with repeated infections

3) 鼓膜チューブ留置耳における耳漏中の *S.aureus* に対するCFDNの効果

*S.aureus* が検出された症例に対してCFDN

を投与し、検討を加えた (Fig. 6)。耳漏の

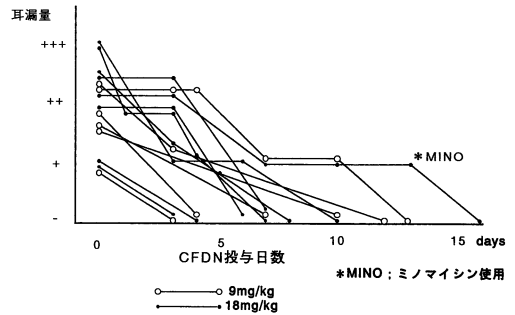


Fig. 6 Clinical effect of CFDN on otorrhea with *S.aureus*

量は上述のごとく、+++から-まで段階的に評価を行った。1日投与量は9mg/kgまたは18mg/kgとした。検討した14例では、投与量の群の間で18mg/kgのほうが耳漏消失までの日数が短い傾向がみられた。遷延例1例にMINOを使用した。平均7日で耳漏の消失が見られ、チューブ脱落に至った症例はなかった。また、下痢、皮疹といった副作用は認められなかった。

4) 耳漏中の *S.aureus* に対する各種抗生物質のMIC

耳漏中に検出された *S.aureus* に対してMINO, CFDN, ABPC, EM, CPDX, CLLのMICを測定した (Fig. 7)。接種菌量 $10^6$ CFU/mlでCFDNのMIC<sub>80</sub>は0.39  $\mu$ g/mlであった。その他の薬剤のMIC<sub>80</sub>については、MINOが0.2  $\mu$ g/ml, ABPCが1.56  $\mu$ g/ml, EMが3.13  $\mu$ g/ml, CPDXが3.13  $\mu$ g/ml, CLL

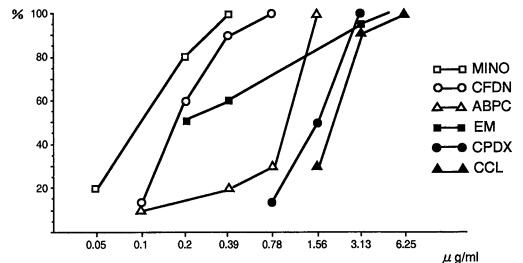


Fig. 7 MIC of *S.aureus* detected in otorrhea during ventilation tube therapy

が $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

### 考 察

Cefdinir (CFDN) は第3世代の経口セフェム剤であり、グラム陽性菌、陰性菌に対し広範なスペクトラムを有しており、とくに、*S. aureus* を含むグラム陽性菌に対し優れた抗菌力を示すと言われている。すでに耳鼻咽喉科領域の基礎的、臨床的検討において、その有効性と安全性が検討されている<sup>1)~5)</sup>。小児急性化膿性中耳炎の検出菌としては*H. influenzae*, *S. pneumoniae* が最も多くみられ、また *S. aureus*, *S. pyogenes* も比較的高頻度に検出される<sup>6)</sup>しかし、今回、鼓膜チューブ留置耳における耳漏中から分離された菌株は、*S. aureus* が38%を占め、最も多かった。このことは染川、大森らの報告と一致する<sup>7)8)</sup>。したがって、とくに鼓膜チューブ留置耳における耳漏に対しては、*S. aureus* を含むグラム陽性菌に対し優れた抗菌力を示すと言われているCFDNが有効な経口抗生剤と成り得ると考え、今回の検討を行った。

耳漏中の *S. aureus* に対するCFDNのMICの測定を行ない、他薬剤 (CCL, CPDX, EM, MINO, ABPC) と比較検討したところ、CFDNはMIC<sub>90</sub>が $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、MINOの $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ について良好なMICが得られた。また臨床効果からみると、*S. aureus* の検出された耳漏に対してCFDNを投与し、チューブ脱落などをきたすことなく、耳漏の消失がみられた。対象と方法で述べた如く、全例に点耳薬 (OFLXまたはCMX) の併用を行っているため、これらの抗生物質の効果も考慮する必要があるが、今回、経口抗生物質としてCFDNを投与し、耳漏消失までの期間は平均7日間であった。副作用については、今回CFDNを投与し、検討を行なった14例全例について、下痢、嘔吐、皮疹といった副作用は認められなかった。

鼓膜チューブ留置耳における耳漏に *S. aur-*

*eus* が高頻度に検出されること、またMICが良好であったMINOは、歯牙などの色素沈着、光線過敏といった副作用を有する点を考えると、CFDNは、小児における鼓膜チューブ留置耳の細菌感染に対し、第一選択経口抗生物質として有用であると考えられた。尚、実際に当科ではCFDNによって耳漏のコントロールが困難な例に限って、CFDNをMINOに変更し、良好な臨床効果を得ている。

CFDN細粒は、用法として $9 \text{mg}/\text{kg} \sim 18 \text{mg}/\text{kg}$ と幅が広く、鼓膜チューブ留置耳における耳漏中に対するCFDNの至適投与量については不明な点が多い。我々は、小児急性中耳炎症例38症例にCFDN細粒を投与し、臨床効果の検討を行なった結果、鼓膜発赤に対する有効率は、CFDN細粒 $9 \text{mg}/\text{kg}$ では82.4%、 $18 \text{mg}/\text{kg}$ では80.0%であり、差が見られなかったが、著効率は後者に高い傾向がみられた<sup>9)</sup>。また、成人に対してCFDNを一日600mg投与した場合、血清中濃度は平均 $0.41 \pm 0.20 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、鼓室内濃度は $2.66 \pm 4.43 \mu\text{g}/\text{ml}$ であったという<sup>10)</sup>。この場合、CFDN投与量は概算 $10 \text{mg}/\text{kg}$ に相当し、血清濃度、鼓室内濃度ともに、今回得られた耳漏中の *S. aureus* に対するCFDNのMIC<sub>90</sub>  $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ を上回っている。しかしながら、今回検討した症例は小児であり、CFDNの体内動態について単純には比較できないと考えられ、鼓膜チューブ留置耳における耳漏中に対するCFDNの至適投与量についてさらに検討が必要と考えられた。

### ま と め

- (1) 当科にて鼓膜チューブ留置術を施行した153耳中48耳に耳漏が認められ、*S. aureus* は検出菌中38%を占めていた。
- (2) 耳漏中に *S. aureus* が検出された症例において、CFDN細粒使用例 (n=14) の耳漏消失までの期間は平均7日であった。
- (3) 耳漏中の *S. aureus* に対するCFDNのMI

Cを、他薬剤 (CCL, CPDX, EM, MINO, ABPC) と比較検討したところ、CFDNはMIC<sub>90</sub>が0.39 μg/mlであり、MINOの0.2 μg/mlに次いで良好なMICが得られた。

(4) CFDN投与による副作用は認められなかった。

以上よりCFDNは、小児の鼓膜チューブ留置耳の細菌感染に対し、第一選択経口抗生物質として有用であると考えられた。

### 参 考 文 献

- 1) 河村正三 他：耳鼻咽喉科領域感染症に対するCefdinirの基礎的臨床的検討。Chemotherapy 37: 1043-1051, 1989.
- 2) 征矢野 薫 他：耳鼻咽喉科領域におけるCefdinirの基礎的臨床的検討。Chemotherapy 37: 1053-1061, 1989.
- 3) 荻野 仁 他：耳鼻咽喉科感染症に対するCefdinirの臨床的検討。Chemotherapy 37: 1062-1068, 1989.
- 4) 原田康夫 他：耳鼻感染症に対するCefdinirの臨床的検討。Chemotherapy 37: 1070-1086, 1989.
- 5) 廣田常治 他：Cefdinirの耳鼻科領域感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 37: 1087-1096, 1989.
- 6) 内藤雅夫 他：小児急性化膿性中耳炎の細菌学的検討。耳鼻臨床 76: 増2: 991-997, 1983.
- 7) 染川幸裕 他：滲出性中耳炎患児におけるチューブ留置期間中の耳漏について。耳鼻咽喉科展望 24: 599-607, 1981.
- 8) 大森琢也 他：鼓室内チューブ留置中に出現した耳漏の細菌学的検討。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 6: 41-44, 1988.
- 9) 川口隆明 他：小児急性中耳炎におけるCFDN細粒の臨床効果の検討。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 12: 131-134, 1994.
- 10) 寺菌富朗 他：CFDNの鼓室内移行濃度。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 12: 98-101, 1994.

---

### 質 疑 応 答

質問 中島庸也 (慈恵医大)

経口内服のみ、点耳のみでの効果の差について、データがあれば御教示をお願いします。

応答 川口隆明 (和歌山労災病院)

臨床症状の改善を第一義としたために、詳細に検討はできていないが、内服のみの場合、耳漏消失が遅延する傾向にあるという感触を持っている。

追加 馬場駿吉 (名市大)

鼓膜チューブ留置後感染時のチューブ表面にはバイオフィーム形成がしばしば認められる。バイオフィーム形成例では抗生物質療法でも制御しがたくなる。