

小児重症急性中耳炎症例に対するAMPC/CVA(14:1)の有用性 － 3歳未満児における検討－

富山道夫

とみやま医院

Evaluation of the Usefulness of AMPC/CVA Mixture (14 : 1) in Treating Severe Acute Otitis Media in Children Younger than 3 Years of Age

Michio TOMIYAMA, M.D

Department of Otorhinolaryngology, Tomiyama Clinic, Niigata

The usefulness of AMPC/CVA (14 : 1) therapy was evaluated in 53 children younger than 3 years who were diagnosed to have severe acute otitis media based on the finding of redness and swelling of the entire tympanic membrane in accordance with the Guidelines on Management of Pediatric Acute Otitis media. The following results were obtained.

1. The dose levels of the respective drugs in the AMPC/CVA combination (14 : 1) were set at 70 mg/kg/day for AMPC and 5 mg/kg/day for CVA, because the frequency of isolation of PRSP at our clinic (6%) was lower than the frequency (about 20%) reported from a nationwide surveillance, and because diarrhea is a common adverse reaction to this drug combination.

2. The clinical efficacy of the therapy was evaluated in 52 subjects, excluding one subject in whom AMPC/CVA (14 : 1) therapy needed to be discontinued because of a severe adverse reaction (diarrhea). The response rate was 83%, and it was particularly high (93%) in cases with *S. pneumoniae* infection.

3. The response rate of the cases with *H.influenzae* infection was 70%. The response rate tended to decrease as the resistance of *H.influenzae* to drugs became higher.

In cases showing poor response, the therapy was switched to CDTR (15mg/kg/day), with successful cure in all cases.

4. In the analysis of adverse reactions, diarrhea was found to be the most frequently observed adverse reaction (45%).

5. Considering that the response rate of the cases with *S.pneumoniae* infection to combined AMPC (70mg/kg/day) + CVA (5 mg/kg/day) therapy was high, but that the incidence of diarrhea was also high (45%), the optimum dose levels of AMPC and CVA used for this combined therapy may be 70mg/kg/day (AMPC) and 5 mg/kg/day (CVA), especially if this therapy is adopted at medical facilities where the frequency of isolation of PRSP is low.

6. In cases showing poor response to AMPC/CVA (14 : 1) therapy, it seems advisable to consider switching therapy to high-dose CDTR, bearing in mind the possibility of infection with ABPC -resistant H.influenzae References

はじめに

近年のStreptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzaeの耐性化に伴い、特に乳幼児を中心として急性中耳炎重症例の増加が報告されている¹⁾。これに対する治療としてamoxicillin/clavulanic acid (AMPC/CVA) (14 : 1) の使用が推奨されているが²⁾、その有効性、安全性に関する報告は少ない。今回は3歳未満の重症急性中耳炎症例を対象として、AMPC/CVA (14 : 1) の投与を行い、その有用性を検討したので報告する。

対 象

2006年に当院を受診した3歳未満の急性中耳炎症例のうち、鼓膜全体の発赤、鼓膜全体の膨隆を認め小児急性中耳炎診療ガイドライン²⁾で重症と判定された症例、鼓膜切開術を施行し多量の排膿を認めた症例、ペニシリンアレルギーの既往を持たない症例の3つの条件を満たすすべての症例にAMPC/CVA (14 : 1) を使用し、このうち経過を観察しえた53名を対象とした。対象の年齢、性別をFig.1に示す。平均月齢±標準偏差は15.6±8.1で、集団保育を受けている症例は22名 (42%) 認めた。

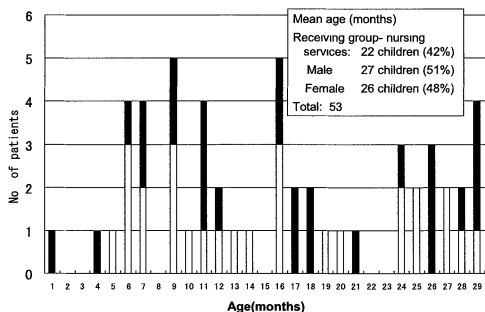


Fig. 1 Age and sex of the subjects

方 法

1. AMPC/CVA (14 : 1) の投与方法

AMPC/CVA (14 : 1) の常用量はpenicillin resistant S.pneumoniae (PRSP) を想定しAMPC (90mg/kg/day) CVA (6.4mg/kg/day)³⁾ だが、当院のPRSPの検出頻度は6%と全国サーベランス⁴⁾ (20%前後) に比し低いこと、下痢の副作用が懸念されたことより、AMPC (70mg/kg/day) CVA (5 mg/kg/day) とし投与期間は7日間とした。

2. 併用薬剤

小児急性中耳炎の主な起炎菌であるS.pneumoniae, H.influenzae⁴⁾ に抗菌力を持つcefmenoxime (CMX)⁵⁾ を点耳液として併用した。また下痢を予防する目的で、ビオフェルミンR散® (0.1g/kg/day) を使用した。ステロイド剤の併用は行わないこととしたが、消炎剤やAMPC/CVA投与後2日以内の解熱・鎮痛剤の使用は可とした。

3. 局所処置

耳漏、鼻汁の吸引などの局所処置は可とし、治療期間中に中等量以上の耳漏、鼻汁を認めた症例は、可能な限り連日耳漏や鼻汁の吸引を行った。

4. 臨床効果判定

馬場の基準⁶⁾ を参考として、以下に示す効果判定を行った。

両側性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。

1) 自覚症状、他覚所見の改善率

まず投与前、投与後7日目の自覚症状 (耳痛、発熱)、他覚所見 (鼓膜の発赤、中耳分泌物量) を耳痛：高度 (3)、中等度 (2)、軽度 (1)、なし (0)、発熱：39℃以上 (3)、38~38.9℃ (2)、37~37.9℃ (1)、36.9℃以下

(0), 鼓膜の発赤: 高度 (3), 中等度 (2), 軽度 (1), なし (0), 中耳分泌量: 多量 (3), 中等量 (2), 少量 (1), なし (0) とスコア化した. 次にこのスコアの推移により改善度を消失 (3→0, 2→0, 1→0), 改善 (3→1, 3→2, 2→1), 不変 (3→3, 2→2, 1→1), 悪化 (2→3, 1→2, 1→3, 0→1, 0→2, 0→3) の4段階で判定し, 改善率 (消失+改善/有効性評価症例) を求めた.

2) 有効率

投与前と投与後7日目における観察項目のスコアの差をとり, 耳痛+発熱+鼓膜の発赤/有症状項目数+中耳分泌量の式により改善点を算出した. この改善点により4点以上を著効, 3点以上4点未満を有効, 1点以上3点未満をやや有効, 1点未満を無効と判定し, 有効率 (著効+有効/有効性評価症例) を求めた.

5. 細菌学的検討

1) 検体の取り扱い

鼓膜切開術により得られた中耳分泌物をカルチャースワブプラス® (日本ベクトン・ディッキンソン) に添付の綿棒で採取し, 江東微生物研究所に送付した. 検出菌の分離同定および薬剤感受性試験を実施した.

2) 薬剤感受性試験

耳漏分離菌のうち, *S.pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *H.influenzae*, *Moraxella catarrhalis*を急性中耳炎の起炎菌として取り扱い⁷⁾, 分離菌と臨床効果との関係を検討した. 薬剤感受性試験は, 日本化学療法学会標準法⁸⁾に従い微量希釈法でminimum inhibitory concentration (MIC) を測定した. *S.pneumoniae*はpenicillin G (PCG), ampicillin (ABPC), *S.pyogenes*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*はABPCに対する薬剤感受性試験を行った. *H.influenzae*についてはニトロセフィン法にて β -lactamaseの産生能を測定した. PCGに対するMICが $0.06 \mu\text{g/mL}$ 以下の株をpenicillin susceptible *S.pneumo-*

niae (PSSP), $0.125 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ の株をpenicillin intermediately resistant *S.pneumoniae* (PISP), $2 \mu\text{g/mL}$ 以上の株をPRSP (以下PISPとPRSPを総称してdrug resistant *S.pneumoniae*: DRSP⁷⁾), ABPCに対するMICが $1 \mu\text{g/mL}$ 以上の株をABPC耐性 *H.influenzae*として取り扱った⁴⁾.

3) 解析

解析方法は χ^2 検定を用いた.

結 果

1. 臨床効果

53名の対象のうち副作用のためAMPC/CVA (14:1) を中止した1名を除いた52名を有効性評価対象症例とした.

1) 自覚症状, 他覚所見の改善率

改善率は94~100%と高い改善率を示した (Table 1). 発熱が不変の1名は中耳分泌量も不変で, 37~38℃台の発熱が7日間続いた. ABPC耐性 *H.influenzae*が検出された症例で

Table 1 Clinical efficacy (total cases evaluated : 52)

	No. of cases (%)	Mean alleviation score
Markedly effective	39 (75)	4.9 ± 0.7
Effective	4 (8)	3.5 ± 0.1
Slightly effective	8 (15)	2.1 ± 0.4
Ineffective	1 (2)	0
Effective + markedly effective	43 out of 52 cases	
Response rate (%)*	83	

Response rate (%)* = ((markedly effective + effective) / total cases) × 100

Table 2 Percent alleviation of subjective symptoms and objective signs

Symptom	No. of cases (%)					Percent alleviation (%)*
	Cases evaluated (details)	Cured	Reduced	Unchanged	Aggravated	
Subjective symptoms	Earache	13 (Severe 4, moderate 4, mild 5)	13(100)			13/13(100)
	Fever	46 (Over 39°C 5, 38-38.9°C 23, 37-37.9°C 18)	44(96)	1(2)	1(2)	45/46(98)
Objective signs	Tympanic redness	52 (Severe 50)	33(63)	17(33)	2(4)	50/52(96)
	Amount of middle ear secretion	52 (Massive 50)	21(40)	28(54)	3(6)	49/52(94)

Percent alleviation = ((Cured + reduced) / total cases evaluated) × 100

これに抗菌力を持つcefditoren (CDTR)⁹⁾ 15 mg/kg/dayに変更および鼓膜を再切開し排膿した。これらの治療により解熱し治癒した。

2) 有効率

著効39名, 有効4名で有効率は83%であった (Table 2)。

2. 細菌学的検討

耳漏より起炎菌が検出された症例は52名中単独菌感染41名 (79%), 複数菌感染4名 (7%)で, ほとんどが単独菌感染症例であった。複数菌感染症例は全例が著効を示したが, 単独菌感染症例の有効率は78%であった。単独菌感染症例のうち, *S.pneumoniae*検出例の有効率は93%と, *H.influenzae*検出例に比し有意に高い有効率を示した ($\chi^2: P<0.01$) (Table 3)。*S.pneumoniae*と*H.influenzae*が単独で検出された症例の薬剤感受性と臨床効果の関係をTable 4に示した。*S.pneumoniae*検出例14名中DRSP

は5名 (36%) 検出されたが, 全例が著効例であった。PSSP検出例9名中1名はやや有効を示したが, これは生後7ヶ月の反復性中耳炎例¹⁰⁾で, AMPC/CVA (14:1) 投与後CDTR15mg/kg/dayに変更し急性中耳炎の反復を防ぐために鼓膜チューブ留置術を施行¹¹⁾した症例である。*H.influenzae*検出例26名中ABPC耐性*H.influenzae*は19名 (73%) 検出された。ABPC感受性*H.influenzae*7名中有効例は6名 (86%) 認めたが, ABPCに対するMICが $2 \mu\text{g/ml}$ の症例8名中有効例6名 (75%), $4 \mu\text{g/ml}$ 以下の症例8名中有効例5名 (62%)と耐性度が高くなるほど有効性が低くなる傾向を認めた。ABPC耐性*H.influenzae*検出例で有効性の低い症例は, 全例これに抗菌力を持つ⁹⁾ CDTR15mg/kg/dayに変更し治癒した。 β -lactamase産生*H.influenzae*は4名検出されこの内3名は著効を示した。

3. 副作用

副作用の評価対象症例は53名で, 下痢を24名 (45%)と高頻度に認めた。中等度の下痢16名はアドソルビン®, タンナルビン®の併用を要した症例である (Table 5)。高度の下痢1名はAMPC/CVA (14:1) 投与後1日目に頻回の高度の水様便を生じ, 薬剤を変更した。

Table 3 Clinical efficacy analyzed by the isolated bacteria

Multiplicity	Bacterium	No. of cases (%)				Response rate (%)*
		Markedly effective	Effective	Slightly effective	Ineffective	
Single	<i>S.pneumoniae</i>	13 (93)		1 (7)		13/14 (93)
	<i>S.pyogenes</i>	1 (100)				1/1 (100)
	<i>H.influenzae</i>	15 (58)	3 (12)	7 (27)	1 (3)	18/26 (70)
	Total	29 (71)	3 (7)	8 (20)	1 (2)	32/41 (78)
Multiple	<i>H.influenzae</i> + <i>S.pyogenes</i>	1 (100)				1/1 (100)
	<i>H.influenzae</i> + <i>M.catarrhalis</i>	3 (100)				3/3 (100)
	Total	4 (100)				4/4 (100)

Response rate (%)* = ((markedly effective + effective) / total cases) × 100

Table 4 Comparison of clinical efficacy between cases with *S.pneumoniae* infection and *H.influenzae* infection

Bacterium	Drug susceptibility (MIC of PCG ($\mu\text{g/ml}$))	No. of cases				Response rate (%)*
		Markedly effective	Effective	Slightly effective	Ineffective	
<i>S.pneumoniae</i>	≤ 0.06	8 (89)		1 (11)		8/9 (89)
	0.5	1 (100)				1/1 (100)
	1	3 (100)				3/3 (100)
	2	1 (100)				1/1 (100)
	Total		13 (93)		1 (7)	
<i>H.influenzae</i>	MIC of ABPC ($\mu\text{g/ml}$)					
	≤ 0.5	5 (72)	1 (14)	1 (14)		6/7 (86)
	1	1 (33)		2 (67)		1/3 (33)
	2	5 (64)	1 (12)	1 (12)	1 (12)	6/8 (75)
	4 \leq	4 (50) (*3)	1 (12)	3 (38)		5/8 (62) (*4)
	Total		15 (58)	3 (12)	7 (27)	1 (3)

Response rate (%)* = ((markedly effective + effective) / total cases) × 100
(*Beta-lactamase-producing strain)

Table 5 Adverse reactions (total cases evaluated : 53)

Reaction	No. of cases (%)	Total (%)
Diarrhea	Severe 1 case (2%)	24 cases (45%)
	Moderate 16 cases (30%)	
	Mild 7 cases (13%)	

考 案

近年小児急性中耳炎に対する治療として、小児急性中耳炎診療ガイドラインが提唱されている²⁾。これは年齢、耳痛などの臨床症状、鼓膜所見をスコア化して、これにより軽症、中等症、重症に分類し治療薬剤を選択するものである。重症と判定された場合AMPC/CVA (14:1)の使用が推奨されているが、この有効性、安全性に関する報告は少ない。今回は3歳未満で鼓膜全体の発赤、鼓膜全体の膨隆を認め小児急性中耳炎診療ガイドライン²⁾で重症と判定される症例を対象としてAMPC/CVA (14:1)を使用し、その有用性に関する検討を行った。

AMPC/CVA (14:1)の投与量に関して、常用量はAMPC (90mg/kg/day) CVA (6.4mg/kg/day)であるが、これはPRSPを想定して設定された用量である³⁾。全国サーベランスではPRSPの検出頻度は20%前後⁴⁾であり、これを根拠に杉田ら³⁾はAMPC/CVA (14:1)の用量をAMPC (90mg/kg/day) CVA (6.4mg/kg/day)に設定し、全国規模で多施設共同臨床試験を行った。一方当院のPRSPの検出頻度は6%⁹⁾と全国サーベランス⁴⁾より低いこと、AMPC (90mg/kg/day) CVA (6.4mg/kg/day)投与により、中耳貯留液中AMPC濃度は1.03~18.45 $\mu\text{g/ml}$ (平均5.03 $\mu\text{g/ml}$) 得られる³⁾が、当院で検出頻度の高いPSSP、PISPはAMPC (70mg/kg/day) CVA (5 mg/kg/day)に減量しても除菌しようと考えたことより、AMPC/CVA (14:1)の用量を常用量より減量した。また当院の2歳以下の乳幼児急性中耳炎を対象とした臨床試験¹²⁾で、AMPC (70mg/kg/day)単独使用で下痢の副作用を34%認めており、これにCVAを追加しAMPCを90mg/kg/dayに増量した場合さらに下痢の副作用の頻度が増加することが予想されたこともAMPC/CVA (14:1)の用量を減量した一因である。

併用薬剤として、小児急性中耳炎の主な起炎菌である*S.pneumoniae*、*H.influenzae*に抗菌力を持つCMX⁵⁾点耳液を投与した。本来抗生物質の有

効性を検討するにあたり他の抗生物質の使用は禁止する必要があるが、今回対象としたのは重症急性中耳炎症例で、難治化し経過によっては入院を要する可能性もあるためCMX点耳液を併用した。

臨床効果判定について、馬場の基準⁶⁾では観察項目を耳痛、耳閉感、鼓膜の発赤、中耳分泌量としているが、今回は乳幼児が対象であり、耳閉感に代わり発熱を観察した。

自覚症状、他覚所見の改善率は94~100%と高い改善率を示した。有効率も83%と高い有効性が確認されたが、このように改善率、有効率が高かった理由として、全例鼓膜切開術により排膿を行ったこと、CMX点耳液を併用したことによると思われる。

細菌学的検討では、複数菌感染群はすべて著効例であったが、単独菌感染症例で*S.pneumoniae*検出例の有効率は*H.influenzae*検出例に比し有意に高い有効率を示した。小児急性中耳炎症例を対象とした、AMPCによる上咽頭検出菌の除菌率を検討した報告¹³⁾でも、*S.pneumoniae*は*H.influenzae*よりも除菌率が高く、AMPCの両菌に対する抗菌力の差⁹⁾が有効率に違いを生じた要因と思われる。

S.pneumoniae、*H.influenzae*が単独で検出された症例の薬剤感受性と臨床効果を検討すると、まずPSSP検出例1名がやや有効であった。これは生後4ヶ月より5回急性中耳炎を反復した生後7ヶ月の反復性中耳炎症例¹⁰⁾で感染防御能の低下があり、これが感受性菌であるにもかかわらず有効性が低かった要因と思われる。PISPは4名、PRSPは1名検出されたがこれらはすべて著効を示し、当院における*S.pneumoniae*による急性中耳炎症例に対し、AMPC/CVA (14:1)の用量はAMPC (70mg/kg/day) CVA (5 mg/kg/day)で適当であることが示された。*H.influenzae*検出群では、耐性度が高くなるほど有効性が低くなる傾向を認めており、AMPC/CVA (14:1)の有効性が低い場合はABPC耐性*H.influenzae*による感染を想定する必要がある。これらの症例は、小

児急性中耳炎診療ガイドライン²⁾に従いCDTR15 mg/kg/day (CDTR高用量)に変更し治癒した。CDTRの中耳貯留液中濃度は常用量 9 mg/kg/day 使用で0.39~0.8 μ g⁷⁾だが、当院で検出されるABPC耐性*H.influenzae*のCDTRのMIC₉₀は0.5 μ g/ml⁹⁾であり、常用量では不十分と考えCDTRを15mg/kg/dayに増量して使用した。ABPCに対するMICが4 μ g/ml \leq の β -lactamase産生*H.influenzae*は4名検出されたが、この内3名は著効を示した。AMPC (70mg/kg/day) 単独使用では、ABPCに対するMICが4 μ g/ml \leq の症例はすべてやや有効以下であり¹²⁾、CVAの効果で著効を示したものと考えられる。

副作用では下痢を45%と高頻度に認めた。AMPC (70mg/kg/day) 単独使用では下痢34%であり¹²⁾、CVA追加により下痢の頻度が高くなったものと思われる。

今回の検討でAMPC (70mg/kg/day) CVA (5 mg/kg/day) 使用により、*S.pneumoniae*検出例では高い有効性が得られることが判明した。下痢の頻度は45%と高いことより、PRSPの検出頻度の低い施設におけるAMPC/CVAの用量は、AMPC (70mg/kg/day) CVA (5 mg/kg/day) で適当と考えられた。一方*H.influenzae*検出例では有効率70%と*S.pneumoniae*検出例に比し低く、耐性度が高くなるほど有効性が低くなる傾向を認めた。有効性の低い症例のほとんどはABPC耐性*H.influenzae*検出例であり、これらの症例はCDTR高用量に変更し治癒した。また β -lactamase産生*H.influenzae*検出例で著効例を認め、CVAの効果と思われた。今後は3歳以上の重症急性中耳炎症例を対象にAMPC/CVA (14:1)の有用性を検討する予定である。

ま と め

3歳未満の急性中耳炎症例のうち、鼓膜全体の発赤、鼓膜全体の膨隆を認め小児急性中耳炎診療ガイドライン²⁾で重症と判定された症例53名を対象としてAMPC/CVA (14:1)の有用性に関す

る検討を行い、以下の結果を得た。

1. AMPC/CVA (14:1)の用量は、当院のPRSPの検出頻度は6%⁹⁾と全国サーベランス⁴⁾(20%前後)に比し低いこと、下痢の副作用が懸念されたことより、AMPC (70mg/kg/day) CVA (5mg/kg/day)とした。
2. 下痢の副作用のためAMPC/CVA (14:1)を中止した1名を除いた52名について臨床効果判定を行った。有効率は83%で、特に*S.pneumoniae*検出例では有効率93%と高い有効性が確認された。
3. *H.influenzae*検出例の有効率は70%で、耐性度が高くなるほど有効性が低くなる傾向を認めた。有効性の低い症例はいずれもCDTR (15mg/kg/day)に変更し治癒した。
4. 副作用では下痢を45%と高頻度に認めた。
5. AMPC (70mg/kg/day) CVA (5 mg/kg/day) 使用により、*S.pneumoniae*検出例では高い有効性が得られ、下痢の頻度も45%と高いことより、PRSPの検出頻度の低い施設におけるAMPC/CVAの用量は、AMPC (70mg/kg/day) CVA (5 mg/kg/day)で適当と考えられた。
6. AMPC/CVA (14:1)の有効性が低い場合は、ABPC耐性*H.influenzae*感染を想定しCDTRの高用量使用に変更する必要があると思われた。

参 考 文 献

- 1) 末武光子：急性中耳炎病態の変貌。変貌する急性中耳炎－ペニシリン耐性肺炎球菌性中耳炎の現状と対策－。山中 昇 編，金原出版：40-52, 2000。
- 2) 日本耳科学会・日本小児耳鼻咽喉科学会・日本耳鼻咽喉科感染症研究会：小児急性中耳炎ガイドライン。Otol Jpn 16：補1－補34, 2006。
- 3) 杉田麟也，岩田 敏，馬場駿吉：高用量アモキシシリン/クラブラン酸製剤の有用性－小児中耳炎を対象とした多施設共同臨床

- 試験 - J. New Rem & Clin. 54 : 1056-1072, 2005.
- 4) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 旬 : 第3回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. 日耳鼻感染症研会誌 22 : 12-23, 2004.
- 5) 鈴木賢二, 米倉 新, 森 淳, 他 : 鼻腔由来検出菌から見た鼻ネブライザー液の選択. 耳展44 : 28-32, 2001.
- 6) 馬場駿吉, 征矢野 薫, 森 慶人, 他 : 化膿性中耳炎に対するRoxithromycinとMidecamycin acetateの薬効比較試験. 耳鼻35 : 314-340, 1989.
- 7) 杉田麟也 : 小児急性中耳炎検出菌と薬剤感受性 - 耐性肺炎球菌を中心に -. JOHNS 13 : 1139-1145, 1997.
- 8) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. Chemotherapy 29 : 76-79, 1981.
- 9) 富山道夫 : 小児上気道感染症に対する抗生物質選択と薬剤耐性菌の検出頻度に関する検討. 日耳鼻107 : 156-168, 2004.
- 10) 末武光子, 遠藤広子, 下田春海, 他 : 免疫グロブリン製剤による乳幼児反復性中耳炎の治療. Otol Jpn 5 : 132-137, 1995
- 11) 宇野芳史 : Penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*による小児急性中耳炎症例の検討 (第2報) - 鼓膜換気チューブ留置術による治療成績の検討 - 感染症誌74 : 703-708, 2000.
- 12) 富山道夫 : 乳幼児急性中耳炎症例に対するAMPC増量投与法の検討. 日耳鼻感染症研会誌21 : 48-56, 2003.
- 13) 富山道夫 : アモキシシリン増量投与法に伴う上咽頭検出菌の変化 - 2歳未満児における検討 - : 日耳鼻感染症研会誌24 : 28-33, 2006.

連絡先：富山 道夫
〒950-3313
新潟市太田5594-3
TEL 025-388-8733
FAX 025-388-1187

とみやま医院