

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

富山 道夫
とみやま医院

Usefulness of AMPC/CVA (14:1) in Pediatric Patients with Severe Acute Otitis Media -Investigation in Pediatric Patients Aged 3 Years or More

Michio TOMIYAMA

Department of Otolaryngology, Tomiyama Clinic

Among patients with acute otitis media aged 3 years or more who were treated at our clinic in 2006, investigation regarding the usefulness of AMPC/CVA (14:1) was performed in 61 patients who showed flare of the whole tympanum and swelling of the whole the tympanum and were judged to be severe cases according to the Clinical Practice Guideline for Pediatric Acute Otitis Media; and the following results were obtained:

1. With regard to the dose of AMPC/CVA (14:1), the frequency of detection of DRSP was lower in patients aged 3 years or more as compared to patients aged less than 3 years, and the dose of AMPC/CVA (14:1) was set to be AMPC 60mg/kg/day and CVA 4.3mg/kg/day. The duration of administration was 7 days, and myringotomy was performed in all patients.
2. Clinical effects were judged for 60 patients excluding one patient who discontinued AMPC/CVA (14:1) due to diarrhea as an adverse reaction. The overall efficacy rate was 97%, and particularly in *S.pneumoniae*-detected patients, the efficacy as high as 100% was confirmed.
3. The efficacy rate in *H.influenzae*-detected patients was 90%, and all of the patients who showed low efficacy were ABPC-resistant *H.influenzae*-detected cases. These cases had a change of treatment to CDTR 15mg/kg/day, thereby achieving cure.
4. As for adverse reactions, diarrhea was observed in 28%.
5. It turned out that in the treatment of pediatric severe acute otitis media, patients aged 3 years or more can achieve cure more easily than those aged less than 3 years. It was considered that when patients aged 3 years or more are treated with AMPC/CVA (14:1), the commonly used doses of AMPC (90mg/kg/day) and CVA (6.4mg/kg/day) are not necessary, and instead it is necessary to take flexible measures such as dose reduction to AMPC 60mg/kg/day and CVA 4.3mg/kg/day.

はじめに

近年の *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の耐性化に伴い, 小児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. 2008年に3歳未満の重症急性中耳炎症例に対する AMPC/CVA (14:1) の有用性を報告した³⁾. 今回は3歳以上の重症急性中耳炎症例に対する AMPC/CVA (14:1) 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歳以上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) を使用した. このうち経過を観察しえた62名を対象とした. 対象の年齢, 性別を Fig.1 に示す. 平均年齢±標準偏差は 4.8 ± 1.9 で, 3歳から5歳児 45名中集団保育を受けている症例は41名 (91%) 認めた.

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)⁴⁾ だが, 3歳以上の症例は3歳未満の症例と比較し penicillin intermediately resistant *S.pneumoniae* (PISP), PRSP (以下 PISP と PRSP を総称して drug resistant *S.pneumoniae* : DRSP⁵⁾) の検出頻度が低く⁶⁾, AMPC/CVA (14:1) の用量は AMPC (60mg/kg/day) CVA (4.3mg/kg/day) に設定した. 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.influenzae*⁷⁾ に抗菌力を持つ cefmenoxime (CMX)⁸⁾ 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 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⁹⁾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), 中耳分泌物量: 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.

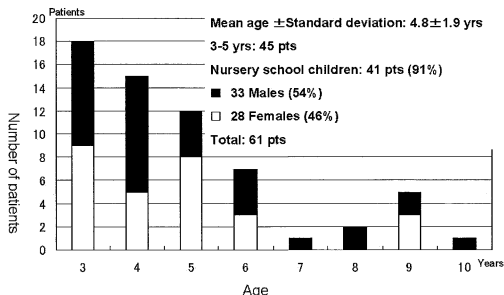


Fig. 1 Ages and Genders of Subjects

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®(日本バクトン・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⁵⁾、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¹⁰⁾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⁸0.06 μg/mL以下の株をpenicillin susceptible *S.pneumoniae* (PSSP), 0.125~1 μg/mLの株をPISP, 2 μg/mL以上の株をPRSP, ABPCに対するMICが⁸1 μg/mL以上の株をABPC耐性*H.influenzae*として取り扱った⁷⁾。

3. 解析

解析方法はχ²検定を用いた。

結 果

1. 臨床効果

61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60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98~100%と高い改善率を示した(Table 1)。

2) 有効率

著効54名(90%), 有効4名(7%)で有効率は97%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61名中単独菌感染52名(85%), 複数菌感染5名(8%)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、単独菌感染症例の有効率は96%といずれも高い有効率を示した。単独菌感染症例のうち、*S.pneumoniae*検出例の有効率は100%と全例有効であった(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

Table 1 Improvement Rates for Subjective Symptoms and Objective Findings

Number of Patients (%)							
	Item	Subjects of efficacy evaluation (breakdown)	Disappeared (%)	Improved (%)	Unchanged (%)	Worsened	Improvement rate (%)*
Subjective symptom	Ear pain	58 (severe: 26, moderate: 25, mild: 7)	58 (100)				58/58 (100)
	Pyrexia	40 (≥39°C:5, 38-38.9°C:19, 37-37.9°C:16)	40 (100)				40/40 (100)
Objective finding	Flare of tympanum	60 (severe: 60)	47 (78)	13 (22)			60/60 (100)
	Secretion of middle ear	60 (large quantity: 60)	36 (60)	23 (38)	1 (2)		59/60 (98)

*Improvement rate (%) = (disappeared + improved) / subjects of efficacy evaluation × 100

Table 2 Clinical Effects (60 subjects of evaluation)

	Number of patients (%)	Mean improvement points
Markedly effective	54 (90)	5.3±0.6
Effective	4 (7)	3.5±0.1
Somewhat effective	2 (3)	2±0
Not effective	0	0
Effective + Markedly effective	58 of 60 patients	
Efficacy rate(%)*	97	

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

Table 3 Clinical Effects by Isolated Bacterium

Isolation Status	Type of bacterium	Number of Subjects(%)				Efficacy rate (%)*
		Markedly effective	Effective	Somewhat effective	Not effective	
Single bacterium	<i>S.pneumoniae</i>	25 (89)	3 (11)			28/28 (100)
	<i>S.pyogenes</i>	4 (100)				4/ 4 (100)
	<i>H.influenzae</i>	17 (85)	1 (5)	2 (10)		18/20 (90)
	Total	46 (88)	4 (8)	2 (4)		50/52 (96)
Two or more bacteria	<i>S.pneumoniae</i> + <i>H.influenzae</i> + <i>M.catarrhalis</i>	3 (100)				3/ 3 (100)
	<i>S.Pneumoniae</i> + <i>H.influenzae</i>	1 (100)				1/ 1 (100)
	<i>S.pneumoniae</i> + <i>S.pyogenes</i>	1 (100)				1/ 1 (100)
	Total	5 (100)				5/ 5 (100)

Efficacy rate (%)=(markedly effective + effective)/total × 100

に示した。 *S.pneumoniae* 検出例 28 名中 DRSP は 6 名 (21%) 検出されたが、全例が有効以上の症例であった。 *H.influenzae* 検出例 20 名中 ABPC 耐性 *H.influenzae* は 14 名 (70%) 検出された。 やや有効の 2 名はいずれも ABPC 耐性 *H.influenzae* 検出例であった。 これらは ABPC 耐性 *H.influenzae* に抗菌力を持つ¹¹⁾ CDTR15mg/kg/day に変更し治療した。

3. 副作用

副作用の評価対象症例は 61 名で、下痢を 17 名 (28%) 認めた。 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。 中等度の下痢 16 名はアドソルビン®、タンナルピン®の併用を要した症例である (Table 5)。

Table 4 Clinical Effects in *S.Pneumoniae*-detected Group and *H.influenzae*-detected Group

Type of bacterium	Drug-susceptibility	Number of patients(%)				Efficacy rate (%)
		Markedly effective	Effective	Somewhat effective	Not effective	
<i>S.pneumoniae</i>	MIC for PCG (μg/mL)					
	≦0.06	20(95)	1(5)			21/21 (100)
	0.125	2(67)	1(33)			3/ 3 (100)
	1	2(100)				2/ 2 (100)
	2	2(100)				2/ 2 (100)
Total		26(93)	2(7)			28/28 (100)
<i>H.influenzae</i>	MIC for ABPC (μg/mL)					
	≦0.5	6(100)				6/ 6 (100)
	1	4(80)		1(20)		4/ 5 (80)
	2	2(100)				2/ 2 (100)
	4≦	5(72)	1(14)	1(14)		6/ 7 (86)
Total		17(85)	1(5)	2(10)		18/20(90)

Efficacy rate (%)=(markedly effective + effective)/total × 100 (*β-lactamase-producing strains)

Table 5 Adverse Reactions (61 subjects of evaluation)

Type	Number of patients with the event (%)	Total (%)
Diarrhea	Severe 1 (2%)	17 (28%)
	Moderate 8 (13%)	
	Mild 8 (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 3 歳以上の症例を対象として、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 DRSP を想定して設定された用量である⁴⁾。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 μg/ml (平均 5.03 μg/ml) 得られる⁴⁾。当院の DRSP の検出頻度は 3 歳未満 53%、3 歳以上 31%と 3 歳以上では有意に (χ^2 : P < 0.05) 低い頻度を示している⁶⁾。当院で検出頻度の高い PSSP は AMPC (60mg/kg/day) CVA (4.3mg/kg/day) に減量しても除菌しうると考え、今回の検討を行った。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 CMX⁸⁾ 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⁹⁾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、今回は小児が対象であり、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98～100%と高い改善率を示した。有効率も97%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。単独菌感染症例の有効率は*S.pneumoniae* 検出例100%、*H.influenzae* 検出例90%で、*H.influenzae* のやや有効例はいずれもABPC耐性*H.influenzae* 検出例であった。2007年にAMPCによる上咽頭検出菌の除菌率を検討した¹²⁾が、*H.influenzae* は*S.pneumoniae* よりも除菌率が低かった。小児急性中耳炎の治療において、ペニシリンの有効性が低い場合はABPC耐性*H.influenzae* 感染を想定する必要がある。

今回の検討結果を2008年に報告した3歳未満の成績³⁾と比較すると(Table 6)、まず有効率は3歳以上が有意に高かった(χ^2 : $P < 0.05$)。AMPC/CVA (14:1)の投与量が3歳未満より少ないにもかかわらず、高い有効率を示した理由はDRSPの検出頻度の違い⁶⁾と、3歳以上では3歳未満と比較し、*S.pneumoniae* に対する免疫応答が良好な症例が多いこと¹³⁾などがあげられる。3歳以上の重症急性中耳炎は3歳未満より治癒しやすく、AMPC/CVA (14:1)で治療する際に常用量のAMPC (90mg/kg/day) CVA (6.4mg/kg/day)は不要であると思われる。今回報告したようにAMPC (60mg/kg/day) CVA (4.3mg/kg/day)に減量するなどの柔軟な対応が必要と考えられる。次にAMPC/CVA (14:1)の有効性の低

Table 6 Usefulness of AMPC/CVA (14:1) for patients with severe acute otitis media

	< 3 years	≥ 3 years
Dose of AMPC/CVA (14:1)	AMPC(70mg/kg/day) CVA(5mg/kg/day)	AMPC(60mg/kg/day) CVA(4.3mg/kg/day)
Efficacy rate	83 %	97%
Patients showing higher efficacy	<i>S. Pneumoniae</i> -detected patients	<i>S. Pneumoniae</i> -detected patients
Patients showing lower efficacy	ABPC-resistant <i>H. influenzae</i> -detected patients	ABPC-resistant <i>H. influenzae</i> -detected patients
Diarrhea as adverse reaction	45%	28%

い症例は両群ともABPC耐性*H.influenzae*であった。AMPC/CVA (14:1)無効症例に対して、当院では小児急性中耳炎診療ガイドライン²⁾に従いCDTR15mg/kg/day (CDTR高用量)を投与している。CDTRの中耳貯留液中濃度は常用量9mg/kg/day使用で0.39～0.8 μg ⁵⁾だが、当院で検出されるABPC耐性*H.influenzae*のCDTRのMIC₉₀は0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ¹¹⁾であり、常用量では不十分と考えCDTRを15mg/kg/dayに増量して用いている。最後に下痢の頻度は3歳以上では3歳未満より低い頻度を示した。しかし2004年に報告したAMPC (60mg/kg/day)単独投与の下痢の頻度¹⁴⁾は14%と今回の半分の頻度であり、AMPC (60mg/kg/day) CVA (4.3mg/kg/day)投与の際は下痢に注意する必要があると考えられる。

ま と め

2006年に当院で治療を行った3歳以上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61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)の投与量に関して、3歳以上では3歳未満と比較しDRSPの検出頻度が低く6)、AMPC/CVA (14:1)の用量はAMPC (60mg/kg/day) CVA (4.3mg/kg

- /day) に設定した。投与期間は7日間とし、全例に鼓膜切開術を施行した。
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60名について臨床効果判定を行った。有効率は96%で、特に *S.pneumoniae* 検出例では100%と高い有効性が確認された。
 3. *H.influenzae* 検出例の有効率は90%で、有効性の低い症例はいずれも ABPC 耐性 *H.influenzae* 検出例であった。これらは CDTR (15mg/kg/day) に変更し治癒した。
 4. 副作用では下痢を28%認めた。
 5. 小児重症急性中耳炎の治療において、3歳以上では3歳未満より治癒しやすいことが判明した。3歳以上の症例を AMPC/CVA (14:1) で治療するにあたり、常用量の AMPC (90 mg/kg/day) CVA (6.4mg/kg/day) は不要で、AMPC (60mg/kg/day) CVA (4.3mg/kg/day) に減量するなどの柔軟な対応が必要と考えられた。

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1-34, 2006.
- 3) 富山道夫: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。日耳鼻感染症研会誌 26:189-195, 2008.
- 4) 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.
- 5) 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.

- 6) 富山道夫:小児急性中耳炎症例における薬剤耐性菌の現況。Otol Jpn 17: 627-637, 2007.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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歳以上の症例における検討-。日耳鼻感染症研会誌 25: 111-117, 2007.
- 13) 寒川高男, 山中 昇:肺炎球菌に対する免疫応答。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:118-130,2000.
- 14) 富山道夫:小児重症急性中耳炎症例に対するアモキシシリン増量投与法の検討。日耳鼻感染症研会誌 22: 42-49, 2004.

連絡先:富山道夫
〒950-3313
新潟市北区太田5594-3
とみやま医院
TEL 025-388-8733