耳鼻科でのバナン® ドライシロップの効果

— 常用量群と高用量群の比較 —

田中 治¹⁾ ・松永 喬¹⁾ ・宮原 裕¹⁾ ・北奥 恵之¹⁾
 和久田幸之助²⁾ ・吉川 恒男³⁾ ・鶴田 至宏⁴⁾ ・秋岡 勝哉⁵⁾
 横田 雅子⁶⁾ ・菊岡 政久⁷⁾ ・山田 康莊⁸⁾ ・柏木 令子⁹⁾
 衛藤 幸男¹⁰⁾ ・山中 泰輝¹¹⁾ ・北村 溥之¹²⁾ ・望月 則昭¹³⁾
 水上健之亮¹⁴⁾ ・鈴木 湛¹⁵⁾ ・西川 益子¹⁵⁾ ・岩崎 壽美¹⁵⁾
 安達 薫¹⁵⁾ ・大橋 一博¹⁵⁾ ・草地 孝樹¹⁵⁾ ・藤 義孝¹⁵⁾
 山本ゆき子¹⁵⁾ ・山本 裕幸¹⁵⁾ ・張田 裕¹⁵⁾ ・松山 文彦¹⁵⁾
 古川 喜英¹⁵⁾

Comparative Study of the Efficacy of Cefpodoxime Proxetil (CPDX-PR) Dry Syrup at Two Doses in Pediatric Otorhinolaryngology

Osamu Tanaka, Takashi Matsunaga and Hiroshi Miyahara
 (Nara Medical University), et al

We compared the efficacy and safety of CPDX-PR dry syrup against pediatric otorhinolaryngological infections between an ordinary dose group (group A) and a high dose group (group B). The subjects were 228 patients who received CPDX-PR for otorhinolaryngological infections. Overall 53 patients were excluded for protocol violations and results were analyzed in 175 subjects. The efficacy rates for the main diseases in the two groups were as follows : 92.3% in group A and 93.2% in group B for acute otitis media, 57.1% in group A and 87.5% in group B for acute sinusitis, 83.3% and 85.7% for acute aggravation of chronic sinusitis, 80.0% and 100.0% for acute tonsillitis, and 87.0% and 88.6% overall. No adverse reactions were observed in either group.

These results demonstrated CPDX-PR shows sufficient clinical effects against pediatric otorhinolaryngological infections at ordinary doses, but can be expected to induce more rapid improvement of symptoms at higher doses and is safe.

Key words : CPDX-PR, dry syrup, dose, otorhinolaryngology

1) 奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室
 3) 奈良県立五條病院耳鼻咽喉科
 5) 町立榛原総合病院耳鼻咽喉科
 7) 町立大淀病院耳鼻咽喉科
 9) 済生会中和病院耳鼻咽喉科
 11) 日生病院耳鼻咽喉科
 13) 阪和泉北病院耳鼻咽喉科
 15) 奈良県

2) 奈良県立奈良病院耳鼻咽喉科
 4) 八尾市立病院耳鼻咽喉科
 6) 天理市立病院耳鼻咽喉科
 8) 市立松原病院耳鼻咽喉科
 10) 済生会奈良病院耳鼻咽喉科
 12) 天理よろづ相談所病院耳鼻咽喉科
 14) 奈良社会保険病院耳鼻咽喉科

はじめに

cofpodoxime proxetil (CPDX-PR) は、三共株式会社が開発した経口用セフェム系の抗菌剤である。本剤の特徴は、抗菌スペクトルが広くグラム陽性菌とグラム陰性菌に抗菌作用を有している事と、 β -ラクタマーゼに対して安定している事である¹⁾。しかも、従来の経口用セフェム系抗菌剤では感受性の低い *Proteus spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp* などのグラム陰性菌に対しても抗菌作用がある²⁾。

本剤の血中濃度は投与後約2時間でピークを迎え、投与量を増量すると血中濃度が上昇し用量相関性を示す³⁾。そこで今回、小児の耳鼻咽喉科領域感染症における、本剤ドライシロップの常用量投与群と高用量投与群の有効性と安全性を比較検討したのでその結果を報告する。

対象および試験方法

1. 対 象(表1)

対象患者は15歳以下の小児で、表1に示す患者は除外した。

対象疾患は中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎、咽喉頭炎の急性炎症もしくは慢性炎症の急性増悪症である。なお耳せつも対象疾患に含めた。

2. 試験施設(表2)

表に示した病院14、医院12の計26施設である。

3. 試験期間

平成4年12月1日から平成5年7月31日までの8カ月間である。

4. 試験方法

試験方法は患者誕生日の偶数、奇数(例:11月24日…偶数)により、偶数日の症例を常用量群(以下A群)、奇数日の症例を高用量群(以下B群)とし、2群間で比較試験を行った。

表1 対 象

1. 疾患

中耳炎	急性炎症または 慢性炎症の急性増悪症
副鼻腔炎	
扁桃炎	
咽喉頭炎	
耳せつ	

2. 患者

- 1)15歳以下
- 2)入院・外来、性別は問わない

3. 除外例

- 1)重症感染症で経口剤による治療のみでは不十分なもの
- 2)セフェム系又はペニシリン系抗生剤にアレルギー既往歴を有するもの
- 3)重篤な肝、腎機能障害を有するもの
- 4)あらかじめ *Pseudomonas* 属、ウイルスおよび真菌による感染が明らかなの
- 5)他の抗菌性薬剤の併用療法を必要とするもの
- 6)新生児、未熟児
- 7)その他主治医が不適当と認めたもの

表2 試験施設(26施設)

病 院	医 院
1. 奈良県立医科大学	1. 鈴木耳鼻咽喉科
2. 奈良県立奈良病院	2. 西川耳鼻咽喉科
3. 奈良県立五條病院	3. 岩崎耳鼻咽喉科
4. 町立榛原総合病院	4. 安達耳鼻咽喉科
5. 済生会中和病院	5. 大橋耳鼻咽喉科
6. 済生会奈良病院	6. くさち耳鼻咽喉科
7. 天理市立病院	7. 藤 耳鼻咽喉科
8. 町立大淀病院	8. 山本耳鼻咽喉科
9. 奈良社会保険病院	9. 山本耳鼻咽喉科
10. 天理よろづ相談所病院	10. 張田耳鼻咽喉科
11. 日生病院	11. 松山耳鼻咽喉科
12. 八尾市立病院	12. 石川耳鼻咽喉科
13. 星ヶ丘厚生年金病院	
14. 阪和泉北病院	

投与方法は、A群は1日9mg(力価)/kgを1日3回、B群は1日13.5mg(力価)/kgを1日3回に分けて投与した。

投与期間は3日間以上で、14日間を上限とした。

5. 併用薬剤および併用療法

他の抗菌薬の併用は行わない事とした。局所の清掃、切開排膿、ネブライザー療法などは可としたが、本剤の治療効果に影響を与えられられる抗菌薬やステロイド剤を含有した点鼻薬や点耳薬の使用は不可とした。

6. 自他覚症状の観察

1) 観察項目(表3)

中耳炎については耳痛、耳閉塞感、鼓膜発赤、耳漏量を、副鼻腔炎については頭痛、鼻閉、鼻粘膜の発赤と腫脹、鼻汁量を、扁桃炎・咽喉頭炎については咽喉頭痛、咽喉頭発赤、膿苔の付着状態を観察項目とした。それぞれの観察項目の重症度を間島ら⁴⁾の評価法を参考にして、主治医の主観で重症(3)、中等度(2)、軽度(1)、症状なし(0)の4段階で評価した。

2) 観察時期

投与前と投与後3日目、7日目、10日目以降に症状を観察した。

7. 臨床検査

可能な限り末梢血検査、血清検査、生化学検査を投与前後に実施する事とした。

8. 細菌学的検査

可能な限り投与前後に検査材料を採取し、菌の分離同定を行う事とした。

9. 副作用および臨床検査値異常

副作用および臨床検査値異常が認められた場合、その症状と程度、発現時期、処置、経過などを詳細に記載す

表3 自他覚症状の観察項目と重症度スコア

中 耳 炎	耳 痛	重 症(3), 中等度(2), 軽 度(1), な し(0)
	耳閉塞感	重 症(3), 中等度(2), 軽 度(1), な し(0)
	鼓膜発赤	重 症(3), 中等度(2), 軽 度(1), な し(0)
	耳 漏 量	多 量(3), 中等量(2), 軽 度(1), な し(0)
副 鼻 腔 炎	頭 痛	重 症(3), 中等度(2), 軽 度(1), な し(0)
	鼻 閉	重 症(3), 中等度(2), 軽 度(1), な し(0)
	鼻 粘 膜 (発赤・腫脹)	重 症(3), 中等度(2), 軽 度(1), な し(0)
	鼻 汁 量	多 量(3), 中等量(2), 軽 度(1), な し(0)
扁 桃 炎 頭 炎	咽喉頭痛	重 症(3), 中等度(2), 軽 度(1), な し(0)
	咽喉頭発赤	重 症(3), 中等度(2), 軽 度(1), な し(0)
	膿 苔	多 量(3), 中等量(2), 軽 度(1), な し(0)

る事とした。

10. 効果判定

1) 主治医判定

自他覚所見の改善度から, 主治医の判断で著明改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化, 判定不能の6段階で判定した。

2) スコア化による判定(表4)

前述の各観察項目の重症度により重症(3), 中等症(2), 軽度(1), 症状なし(0)とする(表3)。投与前と比較し, 投与後の観察項目の重症度の変化から表4に示すように4点, 3点, 2点, 1点, -5点, と5段階のスコア化を行う。そして表4に示す計算式で改善度を算定し, その値で判定した。

3) 概括安定度

発現した副作用および臨床検査値異常と本剤との因果関係を考慮して, 投与終了時に安全, はば安全, 安全性に問題あり, 安全でないの4段階で判定した。

4) 細菌学的効果

起炎菌の消長により消失, 減少, 不変, 菌交代, 不明の5段階で判定した。

5) 有用性

臨床効果, 概括安全度, 細菌学的効果を加味して極めて有用, 有用, やや有用, どちらともいえない, 有用性なし, 判定不明の6段階で判定した。

結 果

1. 解析症例数

プロトコールの回収総数は233例で, その内脱落例が5例, 規約違反が53例あり, 解析対象は175例(A群84例, B群91例)であった。安全性については, 脱落例5例を除外した228例で検討した。

2) 患者背景(表5)

A群は84例, B群は91例であった。外来・入院区分, 年齢, 性別, 体重, 重症度, アレルギー歴の有無, 既往歴についてはA群とB群で有意差はなかった。なお平均年齢はA群5歳1ヵ月, B群5歳2ヵ月, 平均体重はA群18.3 kg, B群18.1 kgであった。

前投与抗菌薬の有無, 併用薬の有無, 併用療法の有無についてもA群とB群では有意差はなかった。

3. 細菌学的検査(表6)

細菌学的検査の実施率はA群27.4%(84例中23例), B群25.3%(91例中23例)といずれの群も実施率は低かったが, 実施率に差はなかった。

検出菌もA群とB群で差はなく, グラム陽性菌では *α-Streptococcus*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* などが, グラム陰性菌では *H. influenzae* が多く検出されていた。

4. 効果判定

1) 主治医判定(表7): 改善以上を効果有りとした。疾患別有効率を表7に示した。全体での有効率はA群87.0%, B群88.6%と両群とも満足のいく結果であったが, 両群間で有意差はなかった。疾患別に見ても, 急性

表4 観察項目のスコア化と評価法

投与前		投与後			
2	→	0	4点	$X(\text{改善度スコア}) = \frac{\text{点数の総和}}{\text{症例数}}$	著効 有効 やや有効 無効化
3	→	0			
3	→	1	3点		
1	→	0			
3	→	2	2点		
2	→	1			
1	→	1	1点		
2	→	2			
3	→	3			
2	→	3	-5点		
1	→	2			
		etc			

著効 $X > 3$
 有効 $3 \geq X > 2$
 やや有効 $2 \geq X > 1$
 無効 $1 \geq X > 0$
 悪化 $0 \geq X$

中耳炎ではA群92.3%, B群93.2%, 急性副鼻腔炎ではA群57.1%, B群87.5%, 急性扁桃炎ではA群80.0%, B群100.0%といずれの疾患においても両群間で有効率に有意差はなかった。

2) スコア化判定(表8): 観察項目別の改善度を数値化して比較するために, スコア化による効果判定を今回の試験で特に症例の多かった急性中耳炎症例96例(A群52例, B群44例)で行った。耳痛, 耳閉塞感, 鼓膜発赤, 耳漏量の所見改善度を表4の式に従って算出した結果を表8に示す。3日目では, いずれの症状もB群の方がスコアが良く, 特に鼓膜発赤については有意差を認めた。

7日目では, 耳漏量においてB群で有意に改善傾向を認めた。

4. 副作用および服薬性

A群, B群とも全例に副作用は認められなかった。

服薬性については, 高用量群で1例のみ「にがみ」を訴え投薬を中止したが, 他の174例中173例には問題がなかった。

考 案

経口投与後, CPDX-PRの腸管からの吸収は速やかで, 血中への移行と組織内移行は良好である。本剤の血中濃

表5 患者背景

		A 群	B 群	検 定
症 例 数		84例	91例	
区 分	外 来	77例	91例	
	入 院	1例	0例	
	外⇄入	1例	0例	
	議 じ	5例	0例	
年 齢		8ヵ月～11歳6ヵ月 平均: 5歳1ヵ月 (5.1±2.6)	7ヵ月～11歳6ヵ月 平均: 5歳2ヵ月 (5.2±2.2)	※ ² N. S. (p=0.720)
性 別	男	38例	44例	※ ¹ N. S. (P=0.794)
	女	46例	47例	
体 重		8kg～38kg 平均: 18.3kg (18.3±6.0)	8kg～34kg 平均: 18.1kg (18.1±5.0)	※ ² N. S. (p=0.889)
重症度	軽 症	38例	28例	] ※ ¹ N. S. (p=0.096)
	中等症	42例	50例	
	重 症	4例	10例	
	議 じ	0例	3例	
アレルギー歴	無	64例	70例	] ※ ¹ N. S. (p=0.378)
	有	4例	9例	
	議 じ	16例	12例	
既往歴	無	80例	87例	] ※ ¹ N. S. (p=0.626)
	有	4例	2例	
	議 じ	0例	2例	

※¹: χ^2 -検定

※²: Wilcoxon検定

表 6 検出菌

菌種	菌 名	菌 株 数	
		A 群	B 群
グラム 陽性菌	<i>S. aureus</i>	5	5
	<i>S. epidermidis</i>	1	
	<i>S. pyogenes</i>	1	3
	<i>S. pneumoniae</i>	6	5
	コアグラールゼン <i>Staphylococcus</i>	1	1
	α - <i>Streptococcus</i>	5	7
	β - <i>Streptococcus</i>	1	1
	<i>Corynebacterium sp</i>		2
グラム 陰性菌	<i>H. influenzae</i>	13	7
	<i>M(B). catarrhalis</i>	2	
	<i>Flavobacterium sp</i>		1
	<i>Neisseria</i>	3	
	<i>Haemophilus sp</i>		1
その他	<i>Non-Fermentens sp</i>	1	
	陰性	1	3

度は投与後約2時間でピークを迎え、その後も比較的長時間高い血中濃度が維持され、用量相関性のある事が知られている²⁾。そこで本剤の常用量投与群(A群)と高用量投与群(B群)とで臨床効果に違いがあるのではないかと考え、A群とB群の2群間で臨床効果と安全性について比較検討した。

今回の全体での有効率は、A群87.0%、B群88.6%と両群とも十分満足のいく結果で、これは原田ら⁵⁾の報告とほぼ同じ結果であった。しかし、両群間の有効率に差はなかった。主な疾患の疾患別有効率は、急性中耳炎ではA群92.3%、B群93.2%、急性副鼻腔炎ではA群57.1%、B群87.5%、急性扁桃炎ではA群80.0%、B群100.0%であった。やはり、いずれの疾患においても両群間で有効率に差はなかった。この原因として、今回の対象症例が急性感染症の中等症と軽症の症例が多数を占めた事が考えられる。慢性炎症の急性増悪症や重症症例の割合が多ければ、A群とB群で有効率に差が出たかも知れない。

本剤投与前後の観察項目の重症度の変化度をスコア化し、スコア化による効果判定を今回の試験で特に症例の多かった急性中耳炎症例の96例(A群52例、B群44例)で行った。両群とも耳痛、耳閉塞感、鼓膜発赤、耳漏量のいずれの症状に対しても、投与後1週目には著効を示した。しかし、投与後3日目ではいずれの症状もB群の方がスコアが良く、特に鼓膜発赤の改善度について有意差を認めた。また投与後7日目では、耳漏量においてB群で有意に改善傾向が認められた。このことから急性中耳炎症状に限られるが、A群B群ともに優れた治療効果が期待できるが、特にB群の方が速やかな症状の改善が得られると思われた。

副作用は、両群全ての症例で認められなかった。また高用量群の1例のみにがみを訴えたが、服薬性についてもまず問題はなく、本剤は安全で服薬性も良好な薬剤と考えた。

表7 疾患別臨床効果判定

疾 患 名		症 例 数		検 定 (χ^2 -検定)
		A 群	B 群	
急性中耳炎	有効以上 以下	48 (92.3) 4	41 (93.2) 3	N. S. ($p=1.0$)
急性副鼻腔炎	有効以上 以下	4 (57.1) 3	7 (87.5) 1	N. S. ($p=0.459$)
慢性副鼻腔炎の 急性増悪	有効以上 以下	5 (83.3) 1	6 (85.7) 1	N. S. ($p=1.0$)
急性扁桃炎	有効以上 以下	4 (80.0) 1	5 (100.0) 0	N. S. ($p=1.0$)
慢性扁桃炎の 急性増悪	有効以上 以下	2 (100.0) 0	5 (83.3) 1	N. S. ($p=1.0$)
急性咽喉頭炎	有効以上 以下	1 (50.0) 1	4 (66.7) 2	N. S. ($p=1.0$)
限局性外耳炎 (耳せつ)	有効以上 以下	3 (100.0) 0	2 (100.0) 0	
※その他	有効以上 以下		1	
合 計	有効以上 以下	67 (87.0) 10	70 (88.6) 9	N. S. ($p=0.950$)

※その他 : 左先天性耳瘻孔化膿

ま と め

小児耳鼻咽喉科領域感染症患者228例における、CPDX-PR ドライシロップの常用量投与群(9 mg/kg/日)と高用量投与群(13.5 mg/kg/日)の臨床効果と安全性を比較検討し、次の結果を得た。

1) 有効性は常用量群87.0%(77例中67例)、高用量群88.6%(79例中70例)と、いずれも良好であったが、常用量群と高用量群では有効率には差はなかった。

2) 高用量群の方が、早期に症状が改善する傾向が認められ、特に急性中耳炎においては有意に症状の早期改善が認められた。

3) 常用量群、高用量群ともに、副作用は認められず、服薬性も良好であった。

4) 以上より、本剤は小児の耳鼻咽喉科領域感染症に対し常用量でも十分臨床効果があり、高用量投与で速やかな症状の改善が期待でき、しかも安全な薬剤と考えた。

本論文の要旨は 9th Mediterranean Congress of Chemotherapy (Milano, June, 1994) で発表した。

表 8 観察項目別改善度スコア

耳 痛	3 日目	7 日目	10 日目以降
A 群	3.17±0.79(n=42)	3.52±0.51(n=33)	3.58±0.51(n=19)
B 群	3.34±0.72(n=29)	3.65±0.71(n=23)	3.50±1.07(n=8)

耳閉塞感	3 日目	7 日目	10 日目以降
A 群	2.55±1.01(n=22)	3.39±0.50(n=18)	3.50±0.52(n=12)
B 群	2.61±0.85(n=18)	3.13±0.74(n=15)	2.75±1.26(n=4)

鼓膜発赤	3 日目	7 日目	10 日目以降
A 群	1.91±1.35(n=45)	3.17±0.91(n=36)	3.52±0.51(n=21)
B 群	2.49±0.87(n=37)	3.28±1.77(n=29)	3.17±1.19(n=12)

耳 漏 量	3 日目	7 日目	10 日目以降
A 群	2.00±2.00(n=19)	3.13±0.62(n=16)	3.71±0.49(n=7)
B 群	2.89±1.17(n=9)	3.89±0.33(n=9)	3.00±1.15(n=4)

※ P < 0.005

two sample wilcoxon 検定

文 献

- 1) 島田純一郎, 馬場駿吉, 木下治二, 他: 耳鼻咽喉科的域における CS-807 の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 36 : 1056~1063, 1988.
- 2) 永山在明, 田縁晴子: 新経口 Cephem 系抗生物質, CS-807 の臨床分離菌に対する *in vitro* 抗菌作用. Chemotherapy 36 : 94~102, 1988.
- 3) 藤井良知, 吉岡 一, 我妻義則, 他: 小児科領域における Cefpodoxime proxetil ドライシロップ剤の総合評価. Jpn J Antibiot 42 : 1439~1455, 1989.
- 4) 間島雄一, 坂倉康夫, 他: 慢性副鼻腔炎に対する辛夷清肺湯の効果. 耳鼻臨床 85 : 1333~1340, 1992.
- 5) 原田 保, 久保 武, 松永 亨, 他: 小児感染症に対する パナソニック®ドライシロップ. 耳鼻臨床 87 : 1007~1016, 1994.

(原稿受付: 平成 6 年 12 月 19 日
 原稿採択: 平成 7 年 4 月 19 日
 別刷請求先: 田中 治
 〒634 橿原市四條町 840
 奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室)