

小児急性中耳炎における Cefcapene pivoxil の臨床効果

杉田 麟也¹⁾・藤巻 豊²⁾・原田 品子³⁾・佐多 由紀³⁾・吉田 悌友⁴⁾
木村 繁⁵⁾・木村 康子⁵⁾・小松 信行⁶⁾・榎本 冬樹⁷⁾・新井 顕⁸⁾
田中 幹夫⁹⁾・楠見 彰¹⁰⁾・藤原 久郎¹¹⁾・萩原 徹¹²⁾

¹⁾ 杉田耳鼻咽喉科医院*

²⁾ 藤巻耳鼻咽喉科医院

³⁾ 原田歯科耳鼻咽喉科医院

⁴⁾ 吉田耳鼻咽喉科クリニック

⁵⁾ 木村耳鼻咽喉科小児科医院

⁶⁾ 小松耳鼻咽喉科クリニック

⁷⁾ えの本耳鼻咽喉科医院

⁸⁾ 新井耳鼻咽喉科医院

⁹⁾ 田中耳鼻咽喉科医院

¹⁰⁾ 楠見耳鼻咽喉科医院

¹¹⁾ 藤原 ENT クリニック耳鼻咽喉科

¹²⁾ 萩原耳鼻咽喉科医院

(平成 21 年 3 月 3 日受付・平成 21 年 9 月 17 日受理)

小児急性中耳炎の主要な原因菌として肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) およびモラクセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*) がよく知られており、近年ペニシリン低感受性肺炎球菌 (penicillin-intermediate *S. pneumoniae*; PISP) やペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *S. pneumoniae*; PRSP) さらには β -ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性インフルエンザ菌 (β -lactamase-negative ABPC-resistant *H. influenzae*); BLNAR) の増加が臨床上の問題となっている¹⁾。今回、これらの原因菌に抗菌力を有するセフカペンピボキシル (cefcapene pivoxil; CFPN-PI) の小児用製剤を用いた治療について安全性、臨床効果と細菌学的評価を検討した結果を報告する。

小児急性中耳炎診療ガイドラインに基づいた重症度分類で、中等症、重症と診断された小児急性中耳炎患者 223 例 (評価対象症例としては 214 例) について、CFPN-PI の常用量 (9 mg/kg/日) または高用量 (18 mg/kg/日) を平均 7 日間投与し、安全性、臨床効果ならびに細菌学的評価を検討した。検討の結果、常用量 (9 mg/kg/日投与群)、高用量 (18 mg/kg/日投与群) の副作用発現率はそれぞれ 15.5% および 15.3% ($p=0.48$) となり両群間では有意差が認められず、安全性が同等であることが確認された。また臨床効果についても、常用量 (9 mg/kg/日投与群) は 75.0% に対し、高用量 (18 mg/kg/日投与群) は 77.6% と有効率に差のないことが示された ($p=0.33$)。しかしながら、9 mg/kg/日投与群では中等症患者における有効率が 87.5% に対し重症患者では 71.7% と臨床効果に差のある傾向 ($p=0.056$) が認められるのに対し、18 mg/kg/日投与群の場合は中等症患者と重症患者に対する臨床効果はそれぞれ 78.9% および 77.2% ($p=0.44$) となり有意差を認めることができないとの結果であった。また、CFPN-PI は、今回検出された小児急性中耳炎の主要原因菌である *S. pneumoniae*、BLNAR を含めた *H. influenzae*、*M. catarrhalis* に対して良好な細菌学的効果を示した (Figs. 5, 6)。

これらのことから、今回の調査の範囲では重症化した小児急性中耳炎における CFPN-PI の高用量による治療の有用性が示唆されることが確認できた。

Key words: cefcapene pivoxil, child, acute otitis media, clinical study

Table 1. Symptoms scoring

Item	Score	Description	
Otalgia	0	None	
	1	Mild (sometimes painful but tolerable)	
	3	Severe (requiring analgesics)	
Fever		< 37.0°C ABT	≥ 37.0°C ABT
	0	≤ 37.0°C	≤ ABT
	1	37.1°C to 37.9°C	ABT + ≤ 1.0°C
	3	≥ 38.0°C	ABT + ≥ 1.1°C (add 2 points to score)
Crying, Irritation, and Decreased Appetite	0	No	
	1	Mild (less active than usual with slightly decreased appetite)	
	3	Severe (lethargic and often crying with no appetite)	

If either otalgia or crying/irritations observed, the observable item should be assessed and the score doubled.

ABT: Average body temperature

中耳炎は小児において罹患する頻度の高い感染症の一つであり、生後3歳までに約70%の小児が少なくとも1回は罹患するといわれている。そのため、エビデンスに準拠した標準的な治療方針を提供することで、医療現場での診療を支援する目的として、「小児急性中耳炎診療ガイドライン 2006年版」がまとめられ、2006年3月に公開されている²⁾。このガイドラインに記述されているように、国内ではガイドラインの材料となるエビデンスがまだまだ少ない状況であり、新しい報告例を蓄積することによって治療方法の見直しをはかっていく必要がある。

今回、鼓室穿刺を用いた細菌学的検討を必要とする中等症例および重症症例の小児急性中耳炎の治療にあたりセフカペン・ピボキシル (cefcapene pivoxil; CFPN-PI) の小児用製剤を用いた治療例を調査・集積する機会を得た。重症度分類³⁾には山中らの推奨するスコアリングシステムを採用し、当該薬剤による小児急性中耳炎の治療における安全性、臨床効果および細菌学的評価を検討した結果を以下に報告する。

I. 対象と方法

1. 調査対象患者

2006年4月から2007年3月までの12カ月間に、本調査参加施設14施設を受診し急性中耳炎と診断された生後3カ月から5歳未満の中等症ないし重症中耳炎の患者について、承諾者に調査の趣旨を事前に説明した後、各参加施設の規定に従った方式で、この調査への参加同意を得た。

参加同意の得られた患者について、投与開始時に登録センターに登録する中央登録センター方式にて実施した。登録された症例は各施設の担当医師に調査票の作成を依頼し、観察期間終了後に調査票を回収した。

2. 使用薬剤

フロモックス[®]小児用細粒 [1g中にセフカペンピボキシル塩酸塩水和物 (cefcapene pivoxil; CFPN-PI) として100mg (力価) 含有] を使用した。

3. 投与方法

CFPN-PIを、体重1kgあたり3mg (力価) を1日3回朝食後、昼食後、夕食後に経口投与した(1日9mg/kg/日)⁴⁾。なお、年齢および症状に応じて、体重1kgあたり6mg (力価) を1日3回投与 (1日18mg/kg/日) への増量も担当医師の判断により実施した。

4. 観察期間

①投与期間：原則として、7日間連続 (21回連続) 投与した。

②観察期間は原則としてCFPN-PI投与開始時から投与中止/終了時 (後観察まで) とした。

5. 調査項目

1) 患者背景因子

患者背景として、年齢、性別(生年月日)、体重、診断名、罹患部位、基礎疾患・合併症(有無、疾患名・症状名、感染症との関係)、アレルギー歴、前病歴、現病歴、先行抗菌薬(有無、薬剤名、投与期間)について調査した。

2) 本薬剤投与時の臨床症状

症状スコアリング(耳痛、発熱、啼泣・不機嫌・食欲低下)、鼓膜スコア(膨隆、耳漏の量、耳漏の性状、発赤/黄変、光錘減弱/混濁)、滲出性中耳炎の有無、細菌検査(実施の有無、検査材料)などの臨床症状について調査した。山中らが推奨するスコアリングシステムに従い、症状スコア (Table 1) と鼓膜スコア (Table 2) をもとに重症度判定 (Fig. 1) を行った。

3) 治療内容

治療内容として、本薬剤の投与量、1日投与回数 (3回)、1回投与量、投与日数、服薬確認、服用性について調査した。本薬剤の用法・用量は、「通常、小児にはセフカペンピボキシル塩酸塩水和物として1回3mg (力価)/kgを1日3回食後経口投与する。なお、年齢、体重及び症状に応じて適宜増減する。」とされているが、担当

Table 2. Tympanic membrane (TM) scoring

Otorrhea absent		
Item	Score	Description
Bulging of TM	0	None
	2	Mild (portion)
	6	Severe (entire)
Redness/Yellowing of TM	0	No
	1	Mild (in a portion)
	2	Severe (entire)
Opacification/Cloudiness	0	No
	1	Yes
Otorrhea present or middle ear fluid observed by tympanostomy		
Item	Score	Description
Otorrhea (middle ear effusion)	1	Small amount of fluid present surrounding TM; small amount drained by tympanostomy
	3	Moderate amount or more, otorrhea noted at external auditory canal entrance; fluid overflow in tympanostomy
Ear discharge	1	Serous
	3	Mucous, purulent
Redness/Yellowing of TM	0	None
	1	Mild (portion)
	2	Severe (entire)
Opacification/Cloudiness	0	None
	1	Yes

		Tympanic Membrane Score									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Symptom Score	1	Mild									
	2	Mild									
	3	Moderate									
	4	Moderate									
	5	Moderate									
	6	Moderate									
	7	Severe									
	8	Severe									
	9	Severe									

Fig. 1. Acute otitis media severity.

医の判断で投与量 (9 mg/kg/日もしくは 18 mg/kg/日) を決定した。

4) 安全性

安全性情報について、本薬剤投与後に発生した、本薬剤との因果関係にかかわらずすべての有害事象について、その詳細を調査した。

5) 有効性および細菌学的評価

有効性として、投与終了・中止時の改善度について調査した。また、原因菌を分離・同定し細菌学的評価を調査した。治療開始前に鼓膜切開を実施して中耳分泌物を石神式吸引器 (細) で吸引し、TSB 培地に採取した。投与終了時においては可能な場合について、同様の手法に

て中耳分泌物を採取した。さらに比較として、綿棒にて上咽頭の分泌物も投与開始前および投与終了時に採取した。

6. 安全性の評価

安全性については、本薬剤との因果関係の有無にかかわらず本薬剤投与開始後に発生したすべての随伴症状について担当医が問診などにより症状、重篤性、転帰、本薬剤との関連性、本薬剤以外に関連が疑われる要因 (薬剤、疾患、処置等) を聴取し、本薬剤との因果関係を否定できないすべての有害事象は「副作用」として扱い、「副作用」発現率は [(副作用発現例数/安全性解析対象例数) × 100 (%)] として算出した。

7. 有効性の評価

1) 臨床効果

使用実態下の調査である点を考慮し、有効性に関する特定の基準は設けず、本薬剤の投与開始から観察期間終了時または投与中止時の臨床症状などを、担当医の総合

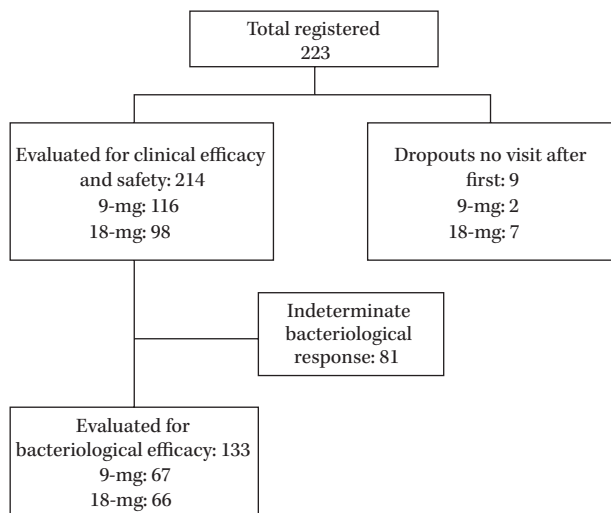


Fig. 2. Patients disposition.

的な判断により評価し、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階および「判定不明」で判定した。「著効」および「有効」を有効症例、「やや有効」および「無効」を無効症例とし、「判定不明」例は有効性解析対象例数から除外することとし、有効率は〔(有効症例数/有効性解析対象症例数) × 100 (%)〕として算出した。

2) 細菌学的効果

採取した検体は細菌の分離・同定および感受性(MIC)測定を日本化学療法学会標準法⁶⁾に従って(株)エスアルエルにて実施した。

II. 調査結果

1. 回収結果

調査に参加した耳鼻咽喉科医院14施設から223例の調査票が回収された。安全性解析対象症例数、有効性解析対象症例数および解析除外症例数の内訳は、Fig. 2に示す。調査票回収症例223例は全例、急性中耳炎の診断例であった。また、初診日以降来院のなかった症例9例を除いた214例を臨床評価対象症例、および安全性評価対象例とした。

2. 患者背景

臨床効果および安全性評価対象例となった214名の患者背景をTable 3に示す。年齢は生後4カ月から5歳未

Table 3. Patient profiles

Baseline		Total	Dropouts (no visit after first)	No. (%) evaluated for safety (clinical efficacy)
Gender	Male	116	5	111 (51.9)
	Female	107	4	103 (48.1)
Age (years)	0.25 to < 1	35	0	35 (16.4)
	1 to < 2	83	3	80 (37.4)
	2 to < 3	43	3	40 (18.7)
	3 to < 4	28	3	25 (11.7)
	4 to < 5	34	0	34 (15.9)
disease	Otitis media	223	9	214 (100)
Severity	Moderate	46	3	43 (20.1)
	Severe	177	6	171 (79.9)
Daily dose (mg/kg)	9	118	2	116 (54.2)
	18	105	7	98 (45.8)
Treatment (days)	2	3	0	3
	3	17	0	17
	4	18	3	15
	5	10	1	9
	6	7	0	7
	7	144	5	139
	8	18	0	18
	9	2	0	2
	10	2	0	2
	11	1	0	1
	13	1	0	1

Mean treatment duration: 6.4 ± 0.8 days

Table 4a. Incidence of adverse drug reactions (ADRs)

Symptom		Overall		9-mg group		18-mg group	
		Patients with ADR	Incidence (%) ^{*1}	Patients with ADR	Incidence (%) ^{*2}	Patients with ADR	Incidence (%) ^{*3}
GI symptoms	Diarrhea	30	14.0	17	14.7	13	13.3
	Vomiting	1	0.5	0	0.0	1	1.0
	Subtotal	31	14.5	17	14.7	14	14.3
Others	Rash	1	0.5	0	0.0	1	1.0
	Tinea cruris	1	0.5	1	0.9	0	0.0
	Subtotal	2	0.9	1	0.9	1	1.0
Total		33	15.4	18	15.5	15	15.3
Patients with ADR		* 1: 214		* 2: 116		* 3: 98	

Table 4b. Incidence of ADRs by age

Age (years)	Patients	TOTAL (%)	<2/≥ 2 years
< 1	35	6 (17.1)	23/20
1 to 2	80	17 (21.3)	
2 to 3	40	3 (7.5)	7/7.1
3 to 4	25	1 (4.0)	
4 to 5	34	3 (8.8)	
Total	214	30 (14.0)	

満 (平均 2.2 ± 1.38 (歳)) で、小児急性中耳炎のリスク要因の一つである3歳未満の患者割合は72.4% (155例/214例) を占めている。総投与日数は2日から13日間 (平均6.4日間) で、投与量は9 mg/kg/日投与群 (116例, 54.2%), 18 mg/kg/日投与群 (98例, 45.8%) とほぼ同数であった。また、重症度による内訳は中等症患者 (43例, 20.1%), 重症患者 (171例, 79.9%) と対象の大多数は重症患者であった。

3. 安全性

副作用⁵⁾

安全性解析対象例 (214例) 中、30例に33件 (3例にそれぞれ2件の副作用が発現) の副作用が発現が認められ、副作用発現率は14.0% (30例/214例) であった (Table 4a)。本調査で発現した副作用の多くは、消化器症状 (軟便, 下痢症状など) で、93.9% (31件/33件) であった。年齢別副作用発現率 (Table 4b) で示すとおり、1歳未満および2歳未満の患者で23例の副作用が発現し、7例が3歳以上5歳未満であった。これらの年齢別安全性評価対象例に対する発現割合は、2歳未満で20.0% (23件/115例)、2歳以上5歳未満では7.1% (7件/99例) であり、年齢の増加に従って消化器症状の副作用発現率は減少する傾向がみられた。また、その投与量別内訳は9

mg/kg 投与群で18例 (15.5%), 18 mg/kg/日投与群で15例 (15.3%) であり、投与量と副作用発現率との間には相関性が認められなかった。

なお、9 mg/kg/日投与群で股部白癬が1例 (1%), また、18 mg/kg/日投与群で嘔吐、発疹が各1例 (1%) に発現した。股部白癬に対しては本薬剤の投与を中止し外用薬を処方することにより、嘔吐および発疹については本薬剤の投与を中止することで無処置にて軽快した。

4. 有効性

1) 臨床効果

重症度別および臨床効果を Tables 5, 6 に示した。

有効性解析対象例214例での有効率は76.2% (163例/214例) であり、重症度別の有効率は中等症例では83.7% (36例/43例)、重症例では74.3% (127例/171例) と重症度に応じて有効率の変動がみられ、統計学的な有意差はなかったものの差が認められた ($p=0.097$)。さらに、投与量別の有効率は、9 mg 投与群で75.0% (87例/116例)、および18 mg 投与群で77.6% (76例/98例) であり、両投与群間に統計学的な有意差は確認できないが ($p=0.331$)、9 mg/kg/日投与症例での重症度別の有効率は中等症例で87.5% (21例/24例) であるのに対して、重症例では71.7% (66例/92例) と低下した。これに対し、18 mg/kg/日投与症例においては中等症例で78.9% (15例/19例) および重症例では77.2% (61例/79例) と、治療開始時の重症度と有効率の間に有意差が認められず臨床効果に変動がなかった ($p=0.435$)。

2) 分離菌別臨床効果

調査対象とした223例全例について、診断時・本薬剤投与前に中耳部および咽頭部の細菌学的検査が実施された。安全性および有効性解析対象症例214例中、133例 (62.1%) の症例で中耳部から原因菌 (198株) が検出され、また128例 (59.8%) の症例で咽頭部から原因菌 (231

Table 5a. Clinical efficacy by severity

effective	Very	Yes	Slightly	Not	Total patients	Efficacy (%)
						Very + yes + slightly/total cases
Patients evaluated	115	48	22	29	214	76.2 (163/214)
Moderate	25	11	5	2	43	83.7 (36/43)
Severe	90	37	17	27	171	74.3 (127/171)

Table 5b. Clinical efficacy by dose and severity

Effective	Very	Yes	Slightly	Not	Total patients	Efficacy (%)
						Very + yes + slightly/total cases
Patients evaluated	115	48	22	29	214	76.2 (163/214)
9-mg	62	25	12	17	116	75.0 (87/116)
Moderate	14	7	2	1	24	87.5 (21/24)
Severe	48	18	10	16	92	71.7 (66/92)
18-mg	53	23	10	12	98	77.6 (76/98)
Moderate	11	4	3	1	19	78.9 (15/19)
Severe	42	19	7	11	79	77.2 (61/79)

Table 6. Clinical efficacy by age

(years)	Very	Yes	Slightly	Not	Total patients	Efficacy (%)
						Very + yes + slightly/total cases
0 to < 1	17	8	5	5	35	71.4 (25/35)
1 to 2	40	18	9	13	80	72.5 (58/80)
2 to 3	25	6	2	7	40	77.5 (31/40)
3 to 4	14	4	4	3	25	72.0 (18/25)
4 to < 5	19	12	2	1	34	91.2 (31/34)
Patients evaluated	115	48	22	29	214	76.2 (163/214)

Table 7. Distribution of causative bacteria

Causative bacteria	Middle ear (%)	Pharynx (%)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	PSSP	25 (12.6)	31 (13.4)
	PISP	29 (14.6)	36 (15.6)
	PRSP	7 (3.6)	6 (2.6)
<i>Haemophilus influenzae</i>	62 (31.3)	49 (21.2)	
BLNAR	17 (8.6)	20 (8.7)	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	29 (14.6)	62 (26.8)	
<i>Staphylococcus aureus</i> species	17 (8.6)	24 (10.4)	
Other strains	12 (6.1)	3 (1.3)	
Total	198	231	

• PRSP: Penicillin (oral penicillin V) $R \geq 2$ ($\mu\text{g/mL}$)

• BLNAR: ABPC $R \geq 4$ ($\mu\text{g/mL}$)

株)が単離された。それらの内訳を Table 7 に示す。
小児急性中耳炎の原因菌として、*Streptococcus pneumo-*

niae, BLNAR を含めた *Haemophilus influenzae*, および *Moraxella catarrhalis* が良く知られており、今回の調査に

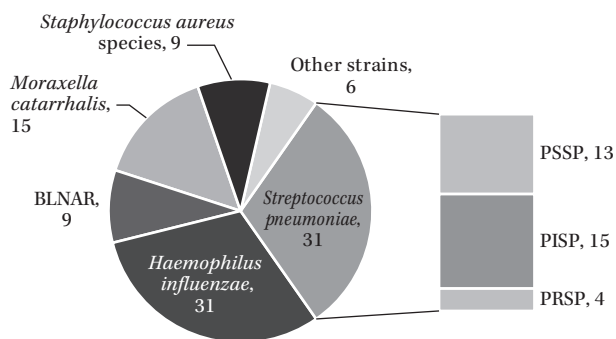


Fig. 3. Distribution of causative bacteria (middle ear) (%).

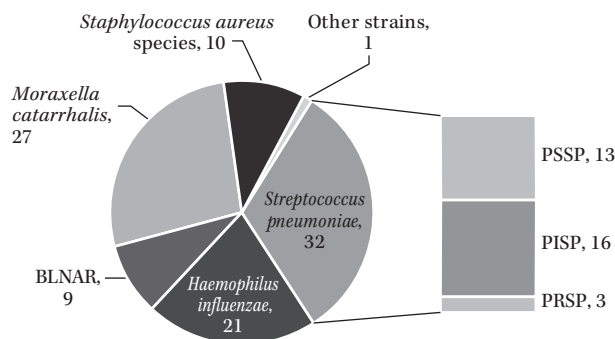


Fig. 4. Distribution of causative bacteria (pharynx) (%).

Table 8. Susceptibility of major middle-ear causative bacteria to CFPN-PI and CVA/AMPC

CFPN-PI													
Drug concentration	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥ 128	Total strains
PSSP	8	5	6	3	1	1	0	0	0	0	0	0	24
PISP + PRSP	1	2	3	18	5	8	2	0	0	0	0	0	39
<i>H. influenzae</i> including BLNAR	35	7	3	7	18	11	0	0	0	0	0	0	81
<i>M. catarrhalis</i>	7	2	3	9	4	0	0	0	0	0	0	0	25
Total strains	51	16	15	37	28	20	2	0	0	0	0	0	169

CVA/AMPC													
Drug concentration	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥ 128	Total strains
PSSP	22	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	24
PISP + PRSP	1	3	13	18	2	2	0	0	0	0	0	0	39
<i>H. influenzae</i> including BLNAR	0	0	19	14	14	12	13	9	0	0	0	0	81
<i>M. catarrhalis</i>	7	16	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25
Total strains	30	20	34	33	16	14	13	9	0	0	0	0	169

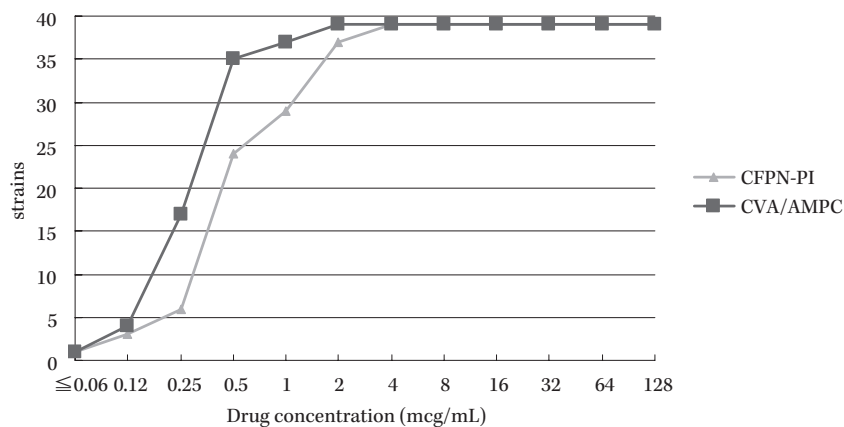


Fig. 5. Susceptibility of middle-ear bacteria (PISP + PRSP) for CFPN-PI and CVA/AMPC.

においても、これら3菌種の占める割合は中耳部で84.8% (168株/198株)であり、咽頭部では88.3% (204株/231株)であった。また、検出された*S. pneumoniae* (61株)の内訳は中耳部ではPSSP (25株, 41.0%), PISP (29株, 47.5%), PRSP (7株, 11.5%)であり、耐性株 (PISP +

PRSP)の割合は59.0%と高値であった。同様に咽頭部では、*S. pneumoniae* (73株)中PSSP (31株, 42.5%), PISP (36株, 49.3%), PRSP (6株, 8.2%)であり、耐性株 (PISP + PRSP)の割合は57.5%と中耳部同様の割合であった。また、*S. pneumoniae*, BLNARを含めた*H. influ-*

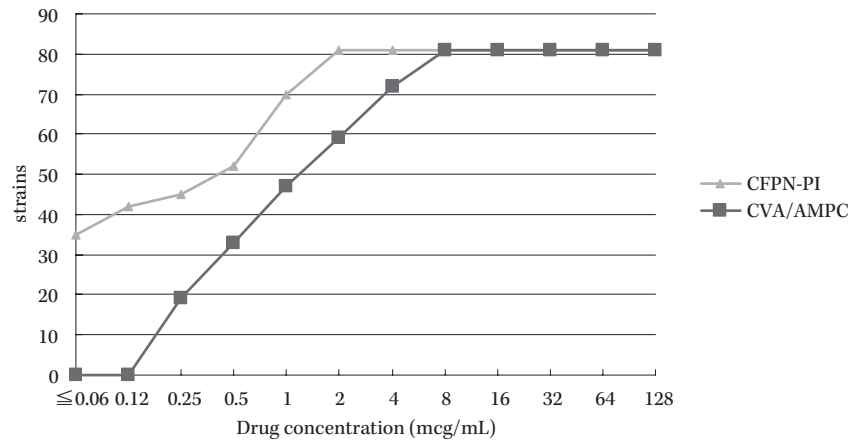


Fig. 6. Susceptibility of middle-ear bacteria (*H. influenzae* including BLNAR) for CFPN-PI and CVA/AMPC.

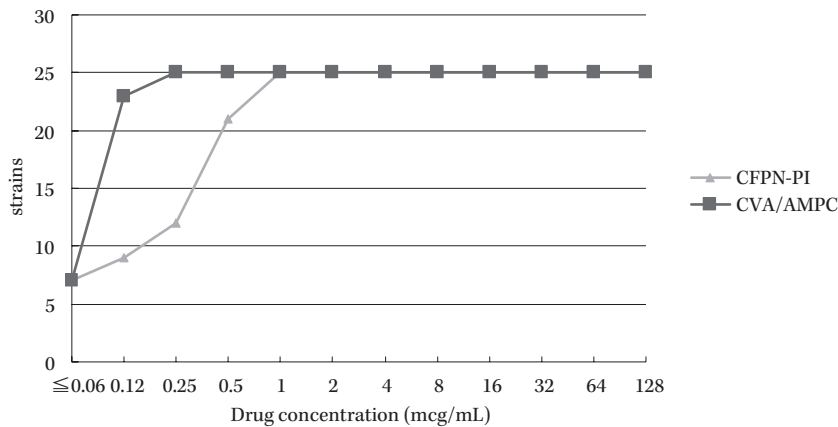


Fig. 7. Susceptibility of middle-ear of bacteria (*M. catarrhalis*) for CFPN-PI and CVA/AMPC.

enzae, および *M. catarrhalis* の合計菌株数は、中耳部で合計 168 株となり、確認できた原因菌の約 85% を占めている (Fig. 3)。同様に咽頭部から検出された原因菌 (231 株) 中、204 株 (88.3%) が *S. pneumoniae*, BLNAR を含めた *H. influenzae*, および *M. catarrhalis* で占められていた (Fig. 4)。

3) 原因菌の薬剤感受性

中耳部から単離された主要な原因菌の薬剤感受性を、今回の調査で使用した CFPN-PI およびクラブラン酸カリウム/アモキシシリン (CVA/AMPC) の薬剤濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) に対する菌数の分布として Table 8 にまとめた。さらに、中耳部から単離された PISP+PRSP (Fig. 5), BLNAR を含めた *H. influenzae* 菌 (Fig. 6), *M. catarrhalis* 菌 (Fig. 7) の感受性分布を示す。中耳部および咽頭部から検出された原因菌分布を単独菌感染と複数菌感染 (2 菌種/3 菌種以上) に分類し Table 9 に示した。既述したように *S. pneumoniae*, BLNAR を含めた *H. influenzae*, および *M. catarrhalis* が検出された原因菌の多くを占めており、単独菌感染および複数菌感染の菌株の組み合わせ

においても、これら *S. pneumoniae*, BLNAR を含めた *H. influenzae*, および *M. catarrhalis* の菌株の占める割合は高率であった。中耳部から単離された各原因菌別の有効率を Table 10 に示した。各原因菌に対する有効率は細菌学的評価の「不明」例を除いた評価可能症例数に対する「菌消失」例と「菌減少」例との合計例数の割合として算出した。細菌学的評価の対象とした *S. pneumoniae* (50 株) に対する有効率は 84.0% であり、そのうちの耐性株 (PISP+PRSP) に対する有効率は 76.7% (23 株/30 株) と良好な治療成績であった。その他の主要原因菌に対しても、*H. influenzae* (96.3%), BLNAR (83.3%), *M. catarrhalis* (95.7%) ときわめて良好な細菌学的効果を示したことから、小児急性中耳炎の中等症、重症症例の抗菌薬による治療において、CFPN-PI の有用性を確認することができた。

III. 考 察

- ①小児急性中耳炎患者で中等症、重症と診断された 223 例 (評価対象症例としては 214 例) について、CFPN-PI の常用量 (9 mg/kg/日) または高用量 (18

Table 9. Single and mixed Infection

Isolated before treatment		Middle ear	Pharynx
Single	PSSP	18	6
	PISP	16	5
	PRSP	3	2
	<i>H. influenzae</i>	47	10
	BLNAR	11	6
	<i>M. catarrhalis</i>	12	12
	<i>S. aureus</i> (including MRSA)	15	9
	Other	4	1
Sub-total		126	51
Mixed (2 species)	PSSP + <i>H. influenzae</i>	0	7
	PSSP + BLNAR	1	2
	PSSP + <i>M. catarrhalis</i>	1	5
	PSSP + Others	3	1
	PISP + <i>H. influenzae</i>	3	7
	PISP + BLNAR	1	0
	PISP + <i>M. catarrhalis</i>	5	8
	PISP + Others	1	2
	PRSP + <i>H. influenzae</i>	1	2
	PRSP + BLNAR	0	0
	PRSP + <i>M. catarrhalis</i>	0	1
	PRSP + Others	2	1
	<i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	2	9
	<i>H. influenzae</i> + Others	4	1
	BLNAR + <i>M. catarrhalis</i>	1	2
	Others	2	4
Sub-Total		27	52
Mixed (≥3 species)	PSSP + <i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1	5
	PSSP + BLNAR + <i>M. catarrhalis</i>	1	3
	PISP + <i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	2	5
	PISP + <i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i> + <i>S. aureus</i>	0	1
	PISP + BLNAR + <i>M. catarrhalis</i>	1	7
	PRSP + <i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1	0
	Others	0	4
Sub-Total		6	25
Total		159 patients (198 strains)	128 patients (214 strains)

mg/kg/日)を平均7日間投与し、安全性、臨床効果ならびに細菌学的効果を検討した結果、常用量(9 mg/kg/日投与群)、高用量(18 mg/kg/日投与群)ともに副作用発現率は、それぞれ13.8%および14.5%であり、安全性には有意差は認められず同等であった($p=0.458$)。また、臨床効果は9 mg/kg/日投与群での有効率(75.0%)および18 mg/kg/日投与群での有効率(77.6%)と同等の治療効果が確認された($p=0.331$)。さらに重症度別の臨床効果を投与群別に比較した。常用量(9 mg/kg/日投与群)では、中等症例での有効率(87.5%)に対し、重症症例では71.7%

と中等症例に比べ統計学的な有意差は認められないが、より低い値を示した。それに対し、高用量(18 mg/kg/日投与群)では、中等症例78.9%および重症症例77.2%と同等の臨床効果が確認された($p=0.435$)。

②細菌学的評価の対象とした *S. pneumoniae* (50株)に対する有効率は84.0%(42株)であり、そのうちの耐性株(PISP+PRSP)に対する有効率は76.7%(23株/30株)と良好な治療成績であった。その他の主要原因菌に対しても、*H. influenzae* (95.7%)、BLNAR (83.3%)、*M. catarrhalis* (95.7%)ときわめて良好な

Table 10. Distribution of bacteria

Bacteria		Middle ear (strains evaluated)	Eradication	Reduced	Replacement	No change	Bacteriological efficacy*2 (%)
<i>S. pneumoniae</i> (<i>S.p.</i>)	PSSP	20	19	0	0	1	95.0 (19/20)
	PISP	24	19	0	0	5	79.2 (19/24)
	PRSP	6	2	2	0	2	(2/6)
<i>S.p.</i> (Total)	PSSP + PISP + PRSP	50	40	2	0	8	80.0 (40/50)
<i>S.p.</i> (resistant)	PISP + PRSP	30	21	2	0	7	70.0 (21/30)
<i>H. influenzae</i>		54	49	3	1	1	90.7 (49/54)
BLNAR		12	9	1	0	2	75.0 (9/12)
<i>M. catarrhalis</i>		23	21	1	0	1	91.3 (21/23)
<i>S. aureus</i> species		13	12	0	0	1	92.3 (12/13)
Other		10	7	1	0	2	70.0 (7/10)
Total		162	126	8	1	15	77.8 (126/162)

*1: Calculated by subtracting the number of strains with indeterminate bacteriological response from the number of causative bacterial strains isolated

*2: Eradication/number of strains evaluated (Eradication + Reduction + Replacement + No change)

細菌学的効果を示したことから、小児急性中耳炎の中等症、重症症例の抗菌薬による治療において、CFPN-PIの有用性が示されたことからCFPN-PIの重症症例に対する高用量治療の有用性が示唆された。

文 献

- 1) 杉田麟也, 藤巻 豊, 山下耕太郎, 木村 繁, 阿部博紀, 原田品子, 他: 小児急性化膿性中耳炎に対するセフカペンピボキシルとアモキシシリンとの臨床効果の比較検討。化学療法の領域 2003; 19: 1816-29
- 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: 小児急性中耳炎診療ガイドライン。小児耳鼻咽喉科 2006; 27: 71-107
- 3) 山中 昇, 保富宗城: 小児中耳炎のマネジメント, 医薬ジャーナル社, 2006
- 4) 藤井良知, 他: 小児科領域における S-1108 細粒剤の基礎的・臨床的総合評価。Jpn J Antibiot 1995; 48: 921-41
- 5) 石川陽子, 榎 晴通, 大瀧 明, 岩倉 哲, 嶋田甚五郎: Cefcapene pivoxil 小児用細粒の市販後調査成績。日化療会誌 2004; 52: 508-20
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 1981; 29: 76-9

Clinical research on pediatric acute otitis media

Rinya Sugita¹⁾, Yutaka Fujimaki²⁾, Shinako Harada³⁾, Yuki Sata³⁾, Yasutomo Yoshida⁴⁾,
Shigeru Kimura⁵⁾, Yasuko Kimura⁵⁾, Nobuyuki Komatsu⁶⁾, Fuyuki Enomoto⁷⁾, Ken Arai⁸⁾,
Mikio Tanaka⁹⁾, Akira Kusumi¹⁰⁾, Hisao Fujiwara¹¹⁾ and Toru Ogiwara¹²⁾

¹⁾ Sugita ENT Clinic, Wako Building 4F, 3-14-1 Takasu, Mihama-ku, Chiba, Japan

²⁾ Fujimaki ENT Clinic

³⁾ Harada Dental ENT Clinic

⁴⁾ Yoshida ENT Clinic

⁵⁾ Kimura Pediatric ENT Clinic

⁶⁾ Komatsu ENT Clinic

⁷⁾ Enomoto ENT Clinic

⁸⁾ Arai ENT Clinic

⁹⁾ Tanaka ENT Clinic

¹⁰⁾ Kusumi ENT Clinic

¹¹⁾ Fujiwara ENT Clinic

¹²⁾ Ogiwara ENT Clinic

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* are well-known causes agents of pediatric acute otitis media. The increasing prevalence of *Penicillin-intermediate S. pneumoniae* (PISP), *penicillin-resistant S. pneumoniae* (PRSP), and β -lactamase-negative ABPC-resistant *H. influenzae* (BLNAR) is a serious clinical problem. Cefcapene pivoxil (CFPN-PI) acts antibacterially against these pathogens. Using a CFPN-PI preparation we evaluated its safety and clinical and bacteriological efficacy in 214 of 223 children with moderate or severe acute otitis media at an usual 9 mg/kg/day or a 18 mg/kg/day high dose for an average of 7 days. Adverse drug reactions occurred in 15.5% of usual-dose and 15.3% of high-dose subjects with no significant difference between groups ($p = 0.48$) and both dosing regimens confirmed equivalent in safety. Clinical efficacy, for usual-dose subjects was 75.0% and for high-dose 77.6% with no significant difference between groups ($p = 0.33$). In the usual-dose group, efficacy for severe cases, however was 71.7% compared to 87.5% for moderate cases, meaning that clinical efficacy tended to differ with otitis media severity ($p = 0.056$). In the 18-mg/kg/day group efficacy for moderate cases was 78.9% and for severe cases 77.2%, with no significant difference between groups ($p = 0.44$). CFPN-PI was thus bacteriologically efficacious against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* including BLNAR, and *M. catarrhalis*, the major causes of pediatric acute otitis media (Figs. 5, 6).

These findings suggest that, within the scope of our research, high-dose CFPN-PI is useful for treating of pediatric acute otitis media.