

薬 物

小児急性中耳炎に対するセフゾン®の効果

岡本和憲

Clinical Efficacy of Cefzon® on Acute Otitis Media in Children

Kazunori Okamoto

(Okamoto Otorhinolaryngology and Padiatric Clinic)

Cefzon® (cefdinir, CFDN, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.) is an oral cephem antibiotic which was marketed in 1991. It has been confirmed that the clinical efficacy of cefdinir in the treatment of respiratory tract infections was 85.0% or more and the safety of cefdinir was high in the field of pediatrics. In this study the clinical efficacy of cefdinir in cases of acute otitis media was investigated in 47 pediatric patients aged 3 months to 11 years and 9 months. The clinical efficacy rate was 83.0% and the bacteriological eradication rate was 79.2% in all of these patients. The main pathogens isolated from these patients were *Haemophilus influenzae* (41.1%), *Streptococcus pneumoniae* (30.4%) and coagulase negative staphylococci (CNS) (12.5%). The eradication rates of these pathogens were 82.6% (19/23 patients) for *H. influenzae* and 78.6% (11/14 patients) for *S. pneumoniae*. The efficacy rate of cefdinir in monomicrobial infections was 89.7% (26/29 patients) but the efficacy rate in polymicrobial infections was 64.3% (9/14 patients).

As adverse reactions, diarrhea was observed in 3 patients (6%) but disappeared in 1 patient 3 days after discontinuation of the drug and administration was continued in the remaining 2 patients.

The superior efficacy of cefdinir in treatment of acute otitis media was attributed to the high concentrations of cefdinir which exceeded MICs against *H. influenzae* or *S. pneumoniae* in tympanic mucosa.

Key words : cefdinir (Cefzon®), acute otitis media, therapeutic efficacy, bacteriological efficacy

はじめに

急性中耳炎は小児期において最も頻回に罹患する耳鼻咽喉科疾患のひとつである。耳鼻咽喉科領域では、小児の疾患に対し、副作用の少ないセフェム薬がよく選択される。セフゾン®(cefdinir, CFDN, 藤沢薬品工業株式会社)は、セフスパン®(cefixime, CFIX)の化学構造を理論的に変換することによって、ブドウ球菌に対しても抗菌力が増強された薬剤である¹⁾²⁾。現在まで小児科領域における感染症に対してセフゾン®は85%以上の良好な臨床効果と高い安全性が確認されている³⁾⁴⁾。さらに

本剤は服薬コンプライアンスのアンケート調査においてもイチゴ味の非常に呑みやすい薬であると好評を得ている⁵⁾。そこで、本研究では小児期の疾患として多い急性中耳炎に対する臨床効果を検討したので、その成績を報告する。

対象および方法

1) 対象

対象は1997年1月から1998年2月までの13カ月間に当院を受診し、急性中耳炎と診断した小児の50症例である

岡本耳鼻咽喉科小児科(愛媛県松山市)

表1 患者背景

区分	症例数 (%)	
評価対象例数	47症例	
性別	男	28 (59.6)
	女	19 (40.4)
年齢 (歳)	<2	20 (42.6)
	2~<4	15 (31.9)
	4~<8	9 (19.1)
	8~12	3 (6.4)
	平均±標準偏差 (最小~最大)	3.0±2.4 (0.3~11.8)
体重 (kg)	<10	7 (12.8)
	10~<20	37 (78.7)
	20~<30	3 (6.4)
	≥30	1 (2.1)
	平均±標準偏差 (最小~最大)	13.8±5.8 (7.0~41)
併用薬	なし	31 (66.0)
	あり	16 (34.0)
合併症	なし	32 (68.1)
	あり	15 (31.9)
投与量 (mg/kg/日)	<12	2 (4.3)
	12~<14	3 (6.4)
	14~<16	39 (83.0)
	≥16	3 (6.4)
	平均±標準偏差 (最小~最大)	14.9±1.2 (10.3~18.5)
投与期間 (日)	4~6	27 (57.4)
	7~9	20 (42.6)
	平均±標準偏差 (最小~最大)	6.2±1.6 (4~9)

が、そのうち2例は3日投与例、1例は1日投与例で、プロトコールから逸脱するため除外例とし、47例を臨床効果の評価対象とした(表1)。47例中15例にアレルギー性鼻炎(4例)、慢性副鼻腔炎(6例)、急性上気道炎(5例)、水痘(1例)などの合併症が存在した。年齢は3カ月~11歳9カ月(平均3.0歳)、体重は6.6~41 kg(平均13.8 kg)であった。発症から薬剤投与開始日までの日数は、発症当日が29例(61.7%)で、1日が18例(38.3%)であった。また、セフゾン®の最多投与量は14~16 mg/kg/日(平均14.9 mg/kg/日)3で、最大投与量の症例は18.5 mg/kg/日の1例であった。また、投与期間は4

~6日間と7~9日間がほぼ同数であった(平均6.2日間)。なお、次のいずれかに該当する患児は除外した。(1)本剤または他のセフェム薬に対するアレルギー既往歴のある患児、(2)慢性中耳炎あるいは慢性副鼻腔炎で経口薬単独による治療では効果が不十分と予想される患児、(3)重篤な合併症を有し、セフゾン®の投与が不相当と判断された患児、(4)その他、主治医が不相当と判断した患児。

2) 使用薬剤および投与方法

鼓膜切開を実施した患児に対して、セフゾン®の10%細粒(1 g中に cefdinir の 100 mg 力価を含有)を原則として1日15 mg(力価)/kgを3回に分割し水で服用した。なお、食前か食後かの服薬時間については特に規定しなかった。

3) 症状、所見の観察項目

臨床効果は、中耳分泌物の量、粘度、膿性の有無等の性状観察を行った。すなわち、投与開始時、投与開始3日後、7日後および投与終了時に、これらの観察を行った。なお、両側性中耳炎の場合は重症側を観察対象とした。

4) 細菌検査

全症例鼓膜切開を行い中耳の貯留液を綿棒でぬぐい取り、シードスワブ2号(栄研)に入れ、(株)ビー・エム・エル総合研究所(川越市)へ輸送し、細菌検査および薬剤感受性を測定した。なお、検体の採取はセフゾン®の投与開始時と投与終了後翌日とし、投与終了後の検査については分泌物が認められる場合のみにつき実施した。

5) 薬剤感受性の測定

NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, U. S. A.) の定めるマイクロプロス法で測定した⁶⁾。MIC (最小発育阻止濃度)の測定対象は、投与前および投与後に採取した菌株である。使用薬剤は、cefdinir (CFDN), cefixime (CFIX), amoxicillin (AMPC) は藤沢薬品の標準品を、cefaclor (CCL, 塩野義製薬) は製造元から入手した。また、cefepodoxime (CPDX) および cefteteram (CFTM) は藤沢薬品・合成研究所で合成した活性本体のそれぞれ力価の明らかなものを使用した。

6) 臨床効果判定

(1) 細菌学的効果

分泌物中の分離菌および分泌物の所見の推移から「消失」「菌交代」「不変」「不明」の4段階で判定した。なお、判定日に完治のため中耳分泌物が採取出来なかった

場合を菌の検出「陰性」と判定した。

(2) 臨床効果

馬場ら⁷⁾の報告に準じ、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」の5段階に判定した。

7) 副作用

本剤投与中および投与後の経過観察中に副作用の発現の有無を観察し、副作用を疑われる症状が発現した場合には、その症状、程度、発現日、消失日、本剤の投与処置(継続、減量、中止)および経過をもとに本剤との因果関係の有無を判定した。

結 果

1) 臨床効果

表2に個々の症例についての投与条件および臨床効果を示す。表3に示すように急性中耳炎を有する3カ月から11歳9カ月の患児に対しセフゾン®の10.3~18.5 mg/kg/日を投与した結果、47例中39例が有効で、有効率83.0%の効果が確認された。無効となった5例は *Streptococcus pneumoniae* 感染1例、*Haemophilus influenzae* 1例および *H. influenzae* と他の菌種との混合感染3例であった。一方、疾患の程度別における臨床効果に及ぼす投与量と投与期間との関連を検討した結果を表4に示す。臨床効果では軽症から中等症に著効例が多い傾向が認められたが、検定では有意差を認めなかった。また、疾患の程度と投与量の間にも明確な差異を認めなかった。しかし、投与期間は疾患が重くなるに従い投与期

間が延びる傾向が明らかで、中等症と重症の間に有意差が認められた。

2) 感染起炎菌の分離頻度と細菌学的効果

図1に投与前に分離された起炎菌の頻度を示した。グラム陽性菌では *S. pneumoniae* が17株(30.4%)と最も多く、グラム陰性菌では *H. influenzae* が23株(41.1%)と多かった。また、セフゾン®の投与によるこれらの菌種の消失率は、*S. pneumoniae* が78.6%、*H. influenzae* が82.6%で、グラム陽性菌全体では85.2%、グラム陰性菌全体では73.1%、全体で79.2%の菌消失率が認められた(表5)。なお、Penicillin resistant *S. pneumoniae* (耐性肺炎球菌 PRSP) の消失率は62.5%(5/8株)で、Penicillin susceptible *S. pneumoniae* (感受性肺炎球菌 PSSP) の消失率100%(6/6)より低下した。なお、細菌学的にのみ臨床効果では評価できた39例中33例(84.6%)の症例において菌の消失を認めた(表2)。一方、単独菌感染群と複数菌感染群に対する臨床効果は、単独菌感染群の臨床有効率89.7%に対し、複数菌感染群は64.3%で、明らかに複数菌感染群の方が治療効果が低下した(表6)。

3) 臨床分離菌の薬剤感受性

治療前および治療後に分離された *S. pneumoniae* および *H. influenzae* のセフゾン®を始めとする各種薬剤に対する感受性を図2、3に示す。*S. pneumoniae* に対し、AMPC、CPDX および CDTR が強い抗菌力を示した。一方、*H. influenzae* に対しては、CFIX、CDTR および CPDX が強い抗菌力を示した。

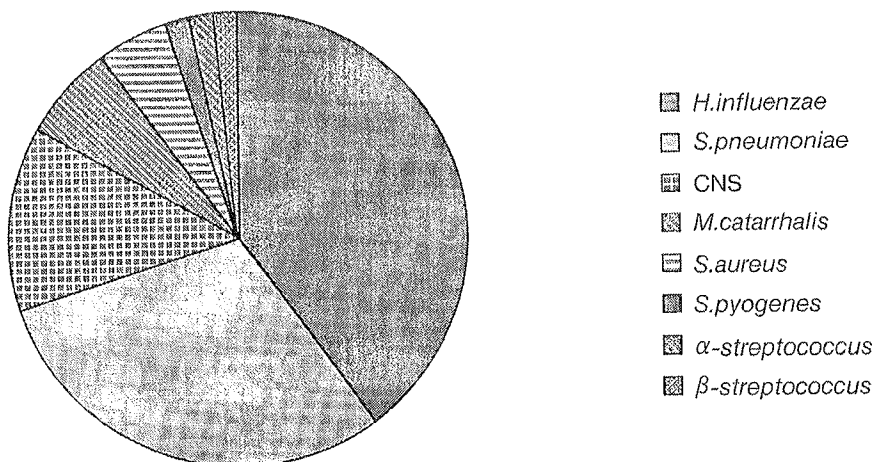


図1 起炎菌の分離頻度

表2 急性中耳炎児におけるセフゾン®の臨床状況

症例 No.	年齢 (歳)	投与方法		分離菌種		M. I. C. ($\mu\text{g/ml}$)	有効性	
		投与量 (mg/kg/日)	投与期間 (日)	投与前	投与後		細菌学的効果	臨床効果
1	1.08	15.0	7	<i>Bacillus sp.</i>	(-)*	NT	不明	有効
2	2.17	15.0	5	CNS	(-)*	≤ 0.06	消失	著効
3	0.92	15.6	8	<i>S. pneumoniae</i> **	NT	2	不明	無効
4	2.0	15.4	8	<i>S. pneumoniae</i> **	NT	0.5	不明	有効
5	2.17	10.3	5	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	CNS	0.25 0.5	消失	著効
6	1.33	13.6	5	<i>S. pneumoniae</i>	(-)*	0.25	消失	著効
7	0.83	15.6	9	<i>H. influenzae</i>	(-)*	4	消失	有効
8	4.17	14.8	5	NT	NT	NT	不明	有効
9	4.17	15.2	5	<i>S. pneumoniae</i> **	<i>S. pneumoniae</i> **	2	不明	やや有効
10	1.83	15.5	6	<i>S. pneumoniae</i> *** CNS	<i>S. pneumoniae</i> ***	8 ≤ 0.06	不変	やや有効
11	2.83	12.5	8	<i>S. pneumoniae</i> ** <i>H. influenzae</i>	(-)*	4 0.25	消失	著効
12	2.67	15.0	6	<i>H. influenzae</i>	(-)*	0.5	消失	著効
13	1.42	14.8	8	NT	(-)*	NT	不明	有効
14	4.17	14.4	5	<i>H. influenzae</i>	(-)*	0.25	消失	著効
15	3.92	14.8	5	NT	(-)*	NT	不明	著効
16	3.42	15.3	5	β -streptococcus CNS	<i>M. catarrhalis</i> CNS	≤ 0.06 ≤ 0.06	菌交代	著効
17	1.5	10.6	9	<i>H. influenzae</i> α -streptococcus	(-)*	1 NT	消失	有効
18	8.08	15.2	4	<i>H. influenzae</i>	(-)*	1	消失	著効
19	4.5	15.3	5	<i>H. influenzae</i>	CNS	0.25	消失	著効
20	5.0	18.5	4	<i>H. influenzae</i>	(-)*	1	消失	著効
21	1.83	15.7	5	<i>S. pneumoniae</i> **	(-)*	2	消失	著効
22	6.67	15.6	6	<i>S. pyogenes</i>	(-)*	≤ 0.06	消失	有効
23	0.67	15.0	6	<i>H. influenzae</i> CNS	(-)*	0.5 2	消失	著効
24	0.92	15.2	7	<i>S. pneumoniae</i> ** <i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i> CNS	4 4	不変	無効
25	1.17	15.0	8	<i>S. pneumoniae</i> **	CNS	4	消失	有効
26	2.5	15.0	9	<i>S. pneumoniae</i>	(-)*	0.06	消失	有効
27	0.67	15.3	8	<i>S. pneumoniae</i> **	(-)*	2	消失	有効
28	2.83	14.8	8	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas sp.</i>	0.25	消失	有効
29	0.67	16.3	7	<i>S. pneumoniae</i> *** <i>M. catarrhalis</i>	<i>S. pneumoniae</i> CNS	2 0.13	不変	やや有効

表2 つづき

症例 No.	年齢 (歳)	投与方法		分離菌種		M. I. C. (µg/ml)	有効性	
		投与量 (mg/kg/日)	投与期間 (日)	投与前	投与後		細菌学的効果	臨床効果
30	3.5	15.0	6	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	(-)*	0.06 0.5	消失	有効
31	3.75	15.4	4	<i>H. influenzae</i>	(-)*	0.5	消失	著効
32	9.5	15.2	4	CNS	(-)*	2	消失	著効
33	1.0	15.0	6	<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i>	(-)*	0.25 ≥64	消失	著効
34	1.83	15.5	6	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	0.25	不変	無効
35	3.42	14.7	4	<i>H. influenzae</i> CNS	(-)*	0.13 0.06	消失	著効
36	1.25	15.0	7	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	<i>H. influenzae</i> CNS	0.5 0.13	不変	無効
37	6.33	15.0	4	NT	(-)*	NT	不明	著効
38	1.92	13.6	8	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> **	0.25 0.13	不変	無効
39	6.83	14.8	8	<i>H. influenzae</i>	(-)*	0.5	消失	有効
40	2.5	15.4	5	<i>S. pneumoniae</i>	(-)*	0.25	消失	有効
41	1.92	16.0	4	CNS	(-)*	≤0.03	消失	著効
42	2.17	15.0	4	<i>H. influenzae</i>	(-)*	0.5	消失	著効
43	4.83	15.0	7	<i>S. pneumoniae</i> **	(-)*	2	消失	有効
44	2.08	15.4	6	<i>H. influenzae</i>	(-)*	1	消失	有効
45	1.5	15.0	7	<i>H. influenzae</i>	(-)*	2	消失	有効
46	11.74	14.6	7	<i>S. aureus</i>	<i>Corynebacterium sp.</i>	0.25	菌交代	有効
47	0.25	14.3	7	<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i>	(-)*	0.5 0.25	消失	著効

(-)*: 完治にて検査せず, NT: not tested MICは治療前の分離株 CNS: Coagulase negative staphylococci (コアグラゼ陰性ブドウ球菌) **: PISP (MIC of PCG; 0.13~1 µg/ml) ***: PRSP (MIC of PCG; ≥2 µg/ml)

表3 臨床効果

	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	有効率 (%)
症例数	21	18	3	5	0	39/47
(%)	44.7	38.3	6.4	10.6	0	83.0

有効率 (%) = 著効 + 有効 / 総数 - 不明

4) 副作用

47例中3例に副作用が認められた(表7). 年齢は8カ月から1歳2カ月で, セフゾン®が15.0~15.3 mg/kg/

日投与された症例であったが, 3例とも下痢によるもので, 軽症であったため, 2例はそのまま投与を継続した. 中止した1例は, 服薬中止後3日目に軽快した.

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.