急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対する 9, 3″-diacetyl-midecamycin (MOM) の薬効評価

——Midecamycin との二重盲検比較試験——

馬場　駿吉・本 堂　潤・和田　健二
波多野　努・村井　兼孝・木下　治二
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室および協力施設

海野　徳二・矢 島　洋・柳 内　統
旭川医科大学耳鼻咽喉科学教室および協力施設

宮 野 和 夫・円 山 宏 洋
青森県立中央病院耳鼻咽喉科

河本　和友・高坂　知節・小林　信一・小野寺　亮
東北大学医学部耳鼻咽喉科学教室および協力施設

古内　一郎・馬場広太郎・佐藤　克広
長江　大介・早田　寛紀・武田　鉄夫
獨協医科大学耳鼻咽喉科学教室

鈴 木 淳 一・石 井 哲 夫
帝京大学医学部耳鼻咽喉科学教室

斎藤成司・福田宏之・桜井　栄・中下浩壮・浅岡一之
大築淳一・佐藤　学・黄田正宗・小堀　正
慶応義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室および協力施設

坂　本　裕・本 村 義 雄
川崎市立川崎病院耳鼻咽喉科

山 下 公 一・斎 藤 武 久
金沢医科大学耳鼻咽喉科学教室

滝 本　勲・石神　寛通・野村　隆彦
愛知医科大学耳鼻咽喉科学教室および協力施設

関 谷 忠 雄・大 塚　基
国立名古屋病院耳鼻咽喉科

水　越　治・斎　藤　等
京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室および協力施設

中井　義明・杉山　正夫・後藤　和彦・大橋　淑宏
大阪市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

原　田　康　夫
広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

大 山　勝・昇　卓 夫・古 田　茂・黒野　祐一
鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室および協力施設

(昭和 57 年 4 月 30 日受付)

急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対する 9,3″-diacetyl-midecamycin (MOM)〔1日 600 mg (力価), 分3〕の有効性および安全性を客観的に評価するため Midecamycin (MDM)〔1日 1,200 mg (力価), 分3〕を比較対照薬として二重盲検比較試験を実施し次の成績を得た。

1. 小委員会判定基準に基づく総合臨床効果は, MOM 投与群 107 例中, 著効 21 例, 有効 33 例, やや有効 24 例, 無効 29 例で有効率 50.5%, MDM 投与群 95 例中, 著効 20 例, 有効 25 例, やや有効 27 例, 無効 23 例で有効率 47.4% で推計学的に両薬剤間に有意の差はなく同等であった。

2. 小委員会判定基準に基づく全般改善度, 細菌学的効果, 有用性判定においても両薬剤間に有意差はなく, 両者ほぼ同等であった。

3. 副作用は, MOM 投与群(発現率 3.3%)の方が MDM 投与群(発現率 9.2%)に比べ少ない傾向が認められた。MOM の副作用症状は, MDM のそれと変わらず, いずれも軽症の胃腸症状, 発疹などで, この試験の範囲では安全性の高い薬剤であると思われた。

以上の成績から MOM は MDM の半量で, ほぼ同等の臨床効果を期待し得る安全かつ有用な薬剤であると考えられた。

新マクロライド系抗生物質 9,3″-diacetyl-midecamycin (MOM) は, 明治製菓(株)中央研究所が開発した Midecamycin (MDM) の diacetyl 誘導体で母抗生物質の MDM に比し, *in vivo* 抗菌活性が優れた成績を示すことが知られている[1]。耳鼻咽喉科領域の軽症の急性感染症に対する MOM の臨床効果についての pilot study では, 既にその有効性が認められているが[2], 今回われわれはさらに本剤の急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対する効果をより一層客観的に評価する目的で, MDM を比較対照薬とする二重盲検比較試験を行なったので, その成績について報告する。

I. 試験計画および方法

1. 参加機関およびコントローラー

本試験には, 標記の全国 15 の耳鼻咽喉科施設が参加協力した。なお, コントローラーは河村正三教授(順天堂大学医学部耳鼻咽喉科)が担当した。

2. 対象症例

昭和55年4月から12月の間に標記機関およびその関連施設を訪れ, 急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症と診断された症例で, 原則として 15 歳以上の成人を対象とした。なお, 下記に該当する患者はあらかじめ対象から除外した。

1) 試験薬剤投与直前に抗菌性薬剤が投与され, 既に症状の改善しつつある患者または経過不明の患者

2) 試験薬剤投与直前に MOM または MDM を投与されていた患者

3) 重篤な基礎疾患, 合併症を有する患者, 特に肝・腎機能障害患者

4) 妊婦および授乳中の婦人

3. 試験薬剤

被験薬剤:MOM〔1錠中に 9,3″-diacetyl-midecamycin 100 mg (力価) 含有〕

比較対照薬剤:MDM〔1カプセル中にMidecamycin 200 mg (力価) 含有〕

なお, 試験薬剤の外観的同等性を確保するために, 外観上全く識別不能な両薬剤の偽薬を作成し, Fig. 1 のように, その組合せによって盲検法の適正化が図られた。さらに, 後述するような投与方法をとったため, 両薬剤群とも1箱に7日分(錠剤2コ, カプセル剤2コを1包とし3連包1日分で 21 包)が収められたものを1症例分とした。これらはコントローラーにより無作為に割り付けられたのち, その key code は開鍵まで厳重に保管され機密保持が図られた。なお, 割り付けられた両薬剤群からコントローラーにより無作為に抽出された薬剤について, 星薬科大学薬剤学教室(永井恒司教授)による製剤学的試験を受け, 含有力価等全てについて適正であることが証明された。

4. 投与量

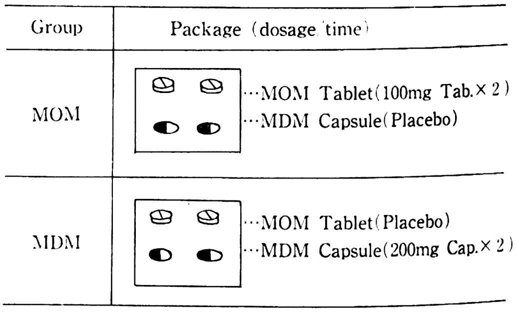
投与量は下記のように設定した。

MOM:1回 200 mg を1日3回(計 600 mg/日)

MDM:1回 400 mg を1日3回(計 1,200 mg/日)

5. 投与方法

Fig. 1 Package of drug



1包（2錠，2カプセル）を1回分とし1日3回，毎食後に経口投与した。また，使用に際しては，若い薬剤番号から順次投薬することとした。

6. 投与期間

原則として7日間連続投与することとした。

7. 投薬の中止

次の場合には，担当医の判断で投薬を中止してよいが中止時点における症状の評価をできる限り行ない調査表に記入することとした。

1） 症状が改善，治癒し，投薬の必要がなくなった場合

2） 試験薬の効果が期待できず，無効と判定された場合

8. 併用薬剤

治療効果および副作用に直接影響を及ぼす薬剤（他の抗菌剤，副腎皮質ステロイド剤，消炎鎮痛剤，消炎酵素剤，解熱剤など）の併用は患者の病態によりやむを得ず必要とされる場合以外避けるようにした。なお，やむを得ず，他の薬剤を併用した場合には，その理由，薬剤名，用量，期間などを詳細に記載し，主治医の了承を得た上，開鍵前症例固定時に決定した。

9. 局所処置

抗生物質，副腎皮質ステロイド剤などの局所使用は併用薬剤の場合と同様に扱い，原則として行なわないこととした。局所の穿刺または切開は必要に応じて行ない，その旨を調査表に記載した。

10. 症状・所見の観察

1） 観察項目

下記の症状，所見について観察し，その程度を調査表に記載した。なお，両側罹患の場合は，重症度の高い側の所見を，また両側同程度の場合には右側所見を観察記録した。

a．自覚症状

耳痛：持続的に痛む，激しく痛む　2：(卄)，ときどき痛む　1：(＋)，なし　0：(－)の3段階に判定

耳漏，耳閉塞感，耳鳴，難聴：あり(＋)，なし(－)の2段階に判定

b．他覚的所見

中耳分泌物性状：膿性(P)，粘膿性(PM)，粘性(M)，漿液性(S)，なし(－)の5段階に判定

分泌物量：多量（卅），中等量（卄），少量（＋），なし（－）の4段階に判定

鼓膜発赤：3度(卅)，2度(卄)，1度(＋)，なし(－)の4段階に判定

鼓膜膨隆，鼓膜穿孔：あり(＋)，なし(－)の2段階に判定

なお，体温は1日の最高体温を記載した。

2） 観察時期

原則として毎日観察記録するが，少なくとも投与開始日，3日後，5日後，7日後は脱落せぬようにした。

11. 細菌学的検査

投与開始前に中耳分泌物を採取し，専用の輸送用培地（TRANSWAB® MW 173 Amies Charcoal Medium）に接種し東京薬科大学第二微生物学教室（河野恵教授）に送付し，菌の分離，同定，MOM と MDM の最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。投与スケジュール終了後になお検査材料の得られる場合，再度同様の細菌学的検査を行なった。

12. 一般臨床検査

下記の項目についての臨床検査を投与開始前と投与スケジュール終了時，可及的に行なった。

白血球数，赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，血小板数，赤沈，CRP，S-GOT，S-GPT，Al-P，LDH，BUN，血中クレアチニン

13. 副作用

自他覚的な副作用が認められたときには，その症状，程度，発現の時期，投薬中止の有無，処置，経過などをできる限り詳細に記載するようにした。

14. 効果判定

1） 主治医による判定

a．臨床効果判定

主治医が試験薬投与終了時に著効，有効，やや有効，無効，判定不能の段階に判定した。

b．有用性判定

主治医が臨床効果および副作用等を勘案し，極めて有用性あり，有用性あり，やや有用性あり，有用性なしの4段階に判定した。

2） 小委員会による判定

小委員会（京都府立医科大学・水越　治，斉藤　等，国立名古屋病院・関谷忠雄，名古屋市立大学・馬場駿吉，本堂　潤）で下記のとおり判定基準を設定した。

a．臨床効果判定

Table 1 の基準により著効，有効，やや有効，無効の4段階に判定した。

b．有用性判定

下記の4段階に判定した。

極めて有用性あり：著効で副作用がない場合

有用性あり：著効で副作用が認められた場合，または有効で副作用がない場合

やや有用性あり：有効で副作用が認められた場合，またはやや有効で副作用がない場合

有用性なし：やや有効で副作用が認められた場合，ま

Table 1 Criteria for overall efficacy rating by committee

1 . Severity and scores of main symptoms

1) Acute suppurative otitis media and acute exacerbation of chronic otitis media

Otalgia	++ (2)		+ (1)	− (0)
Redness of tympanic membrane and /or tympanic cavity membrane	+++ (3)	++ (2)	+ (1)	− (0)
Volume of otorrhea	+++ (3)	++ (2)	+ (1)	− (0)

2) Figures in parentheses denote the scores for evaluation

2 . Global severity rating is determined by the total scores of main symptoms as follows

+++ : 6 ~ 8   1 * : Only volume of otorrhea (1)

++ : 3 ~ 5   1 ** : Only redness of tympanic membrane and/or tympanic cavity membrane (1)

+ : 2 ~ 1 *

± : 1 **

Severity of each symptom is evaluated before administration at day 3 and 7 , and improvement rating at each aforementioned date is determined according to the following table.

Before treatment \ After treatment	+++	++	+	±	−
+++	Unchanged	Slightly improved	Slightly improved	Improved	Markedly improved
++	Unchanged	Unchanged	Slightly improved	Improved	Markedly improved
+	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Improved	Markedly improved

Markedly improved / Improved / Slightly improved / Unchanged

3 . Overall efficacy rating is evaluated by improvement rating at day 7 as follows :

Excellent : Where marked improvement was observed. However, cases without any change of improvement at day 3 should be excluded.

Good : Where improvement was observed. Cases who have shown marked improvement at day 7 while the symptoms were unchanged at day 3 .

Fair : Where the symptoms were slightly improved.

Poor : Where the symptoms were unchanged.

Improvement (3 day) \ Improvement (7 day)	Unchanged	Slightly improved	Improved	Markedly improved
(−)	Poor	Fair	Good	Good
Unchanged	Poor	Fair	Good	Good
Slightly improved	Poor	Fair	Good	Excellent
Improved	Poor	Fair	Good	Excellent
Markedly improved	Poor	Fair	Good	Excellent

Excellent / Good / Fair / Poor

Fig. 2 Case distribution (Evaluated by committee members)

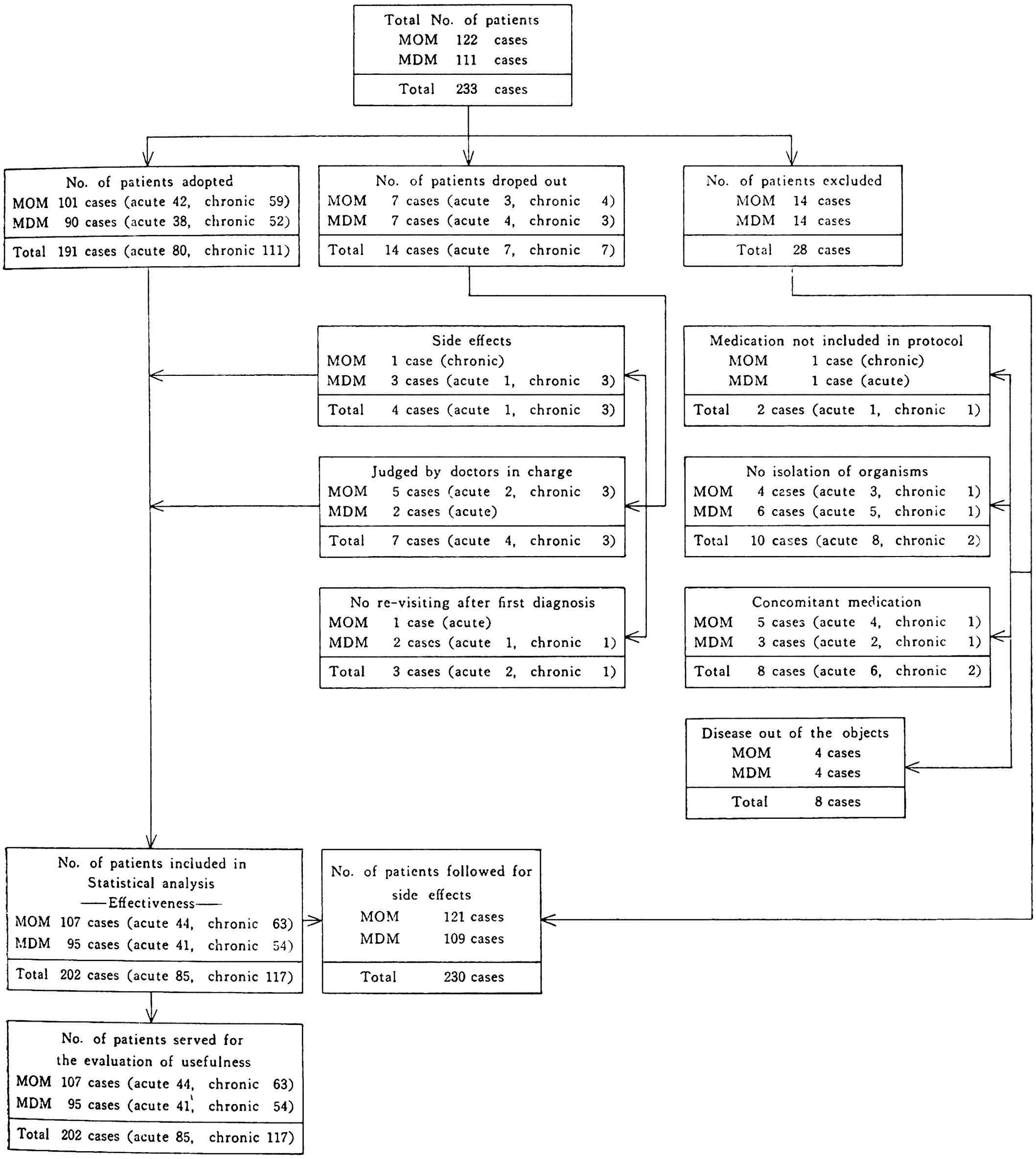


Table 2 Backgrounds of patients (1)

Characteristic		All cases			Acute suppurative otitis media			Acute exacerbation of chronic otitis media		
		MDM	MOM	Statistical test	MDM	MOM	Statistical test	MOM	MDM	Statistical test
Number of cases		107	95		44	41		63	54	
Judge (by committee members)	Cases of accepted	101	90	$\chi_0^2(Y)=0.0412$ (N.S.)	42	38	$\chi_0^2(Y)=0.0066$ (N.S.)	59	52	$\chi_0^2(Y)=0.0512$ (N.S.)
	Cases of droped out	6	5		2	3		4	2	
Sex	Male	48	42	$\chi_0^2(Y)=0.0024$ (N.S.)	17	19	$\chi_0^2(Y)=0.2487$ (N.S.)	31	23	$\chi_0^2(Y)=0.2803$ (N.S.)
	Female	59	53		27	22		32	31	
Age	~ 30	31	23	$\chi_0^2(Y)=0.7569$ $Z_0=1.1599$ (N. S.)	15	15	$\chi_0^2(Y)=0.0458$ $Z_0=0.4114$ (N.S.)	16	8	$\chi_0^2(Y)=2.5583$ (N.S.) $P_0=0.0862$ $(P<0.10)(<50)$ $Z_0=1.9954$ $(P<0.05)$
	31 ~ 50	59	51		23	22		36	29	
	51 ~ 70	16	19		6	4		10	15	
	71 ~	1	2		0	0		1	2	
Body weight (kg)	~ 40	4	6	$\chi_0^2(Y)=1.2923$ $Z_0=0.1198$ (N.S.)	2	1	$\chi_0^2(Y)=0.1635$ $Z_0=0.2604$ (N.S.)	2	5	$\chi_0^2(Y)=2.1074$ $Z_0=0.2549$ (N.S.)
	41 ~ 50	21	20		10	11		11	9	
	51 ~ 60	27	20		9	9		18	11	
	61 ~ 70	8	12		2	4		6	8	
	71 ~	3	2		2	1		1	1	
	Unknown	44	35		19	15		25	20	
In or out patients	Out patients	105	95	$\chi_0^2(Y)=0.3935$ (N.S.)	44	41		61	54	$\chi_0^2(Y)=0.3664$ (N.S.)
	In patients	2	0		0	0		2	0	
Site of otitis media	Right ear	52	35	$\chi_0^2(Y)=3.2620$ $Z_0=1.7553$ $(P<0.10)$	20	16	$\chi_0^2(Y)=0.4171$ $Z_0=0.8189$ (N.S.)	32	19	$\chi_0^2(Y)=2.3129$ $Z_0=1.5971$ (N.S.)
	Left ear	49	52		22	21		27	31	
	Bilateral Severe site (right)	2	0		1	0		1	0	
	Severe site (left)	4	6		1	3		3	3	
	Bilateral Same severity (right)	0	2		0	1		0	1	
Severity (Doctor)	Severe	6	8	$\chi_0^2(Y)=1.6790$ $Z_0=1.5683$ (N.S.)	4	6	$\chi_0^2(Y)=1.3954$ $Z_0=1.5093$ (N.S.)	2	2	$\chi_0^2(Y)=0.2845$ $Z_0=0.6522$ (N.S.)
	Moderate	82	77		32	32		50	45	
	Mild	19	10		8	3		11	7	
Severity (Committee)	+++ (6 ~ 8)	19	29	$\chi_0^2(Y)=4.0915$ (N.S.) $P_0=0.0309$ $(P<0.05)$ (+++) $Z_0=2.0343$ $(P<0.05)$	12	18	$\chi_0^2(Y)=1.7561$ (N.S.) $Z_0=1.7175$ $(P<0.10)$	7	11	$\chi_0^2(Y)=1.4634$ $Z_0=1.0589$ (N.S.)
	++ (3 ~ 5)	72	53		29	22		43	31	
	+ (2 ≦)	15	10		3	1		12	9	
	Unknown	1	3		0	0		1	3	

Table 2 Backgrounds of patients (2)

Characteristic		All cases			Acute suppurative otitis media			Acute exacerbation of chronic otitis media		
		MOM	MDM	Statistical test	MOM	MDM	Statistical test	MOM	MDM	Statistical test
Underlying disease and complication	No	91	81	$\chi_0^2(Y)=0.0240$ (N.S.)	37	33	$\chi_0^2(Y)=0.0227$ (N.S.)	54	48	$\chi_0^2(Y)=0.0551$ (N.S.)
	Yes	16	14		7	8		9	6	
No. of days from onset to initial administration	~ 3	47	37	$\chi_0^2(N)=2.4094$ $Z_0=0.7655$ (N.S.)	29	22	$\chi_0^2(Y)=3.5188$ $Z_0=0.8675$ (N.S.)	18	15	$\chi_0^2(Y)=0.0444$ $Z_0=0.3001$ (N.S.)
	4 ~ 6	11	14		3	6		8	8	
	7 ~ 9	10	4		4	0		6	4	
	10 ~	20	23		3	6		17	17	
	Unknown	19	17		5	7		14	10	
Pretreatment with antibiotics	No	94	83	$\chi_0^2(Y)=0.0121$ (N.S.)	38	39	$\chi_0^2(Y)=1.0204$ (N.S.)	56	44	$\chi_0^2(Y)=0.7575$ (N.S.)
	Yes	13	12		6	2		7	10	
Combined drugs	No	103	94	$\chi_0^2(Y)=0.5968$ (N.S.)	[illegible]	41	$\chi_0^2(Y)=2.1468$ (N.S.)	63	53	$\chi_0^2(Y)=0.0060$ (N.S.)
	Yes	4	1		4	0		0	1	
Surgical treatment	No	86	82	$\chi_0^2(Y)=3.4899$ $Z_0=1.2181$ (N.S.)	23	29	$\chi_0^2(Y)=4.5545$ (N.S.) $P_0=0.0907$ ($P<0.10$) (incision) $Z_0=1.9192$ ($P<0.10$)	63	53	$\chi_0^2(Y)=0.0060$ $Z_0=1.0630$ (N.S.)
	Puncture	13	11		13	10		0	1	
	Incision	8	1		8	1		0	0	
	Other	0	1		0	1		0	0	
Isolation of organisms	No	14	10	$\chi_0^2(Y)=1.7978$ $Z_0=1.4718$ (N.S.)	12	7	$\chi_0^2(Y)=1.4685$ $Z_0=1.5067$ (N.S.)	2	3	$\chi_0^2(Y)=0.7456$ $Z_0=0.6821$ (N.S.)
	Single	57	43		20	17		37	26	
	Mixed	36	42		12	17		24	25	
Duration of treatment (days)	3 ≧	6	5	$\chi_0^2(Y)=1.9693$ $Z_0=1.3751$ (N.S.)	3	3	$\chi_0^2(Y)=0.3690$ $Z_0=0.5806$ (N.S.)	3	2	$\chi_0^2(Y)=1.2270$ $Z_0=1.2957$ (N.S.)
	4 ~ 6	21	11		7	4		14	7	
	7	80	79		34	34		46	45	
Diagnosis	Acute suppurative otitis media	44	41	$\chi_0^2(Y)=0.0225$ (N.S.)						
	Acute exacerbation of chronic otitis media	63	54							

Table 3 Initial symptoms of patients (1)

Parameters	Degree	All cases			Acute suppurative otitis media			Acute exacerbation of chronic otitis media		
		MOM	MDM	Statistical test	MOM	MDM	Statistical test	MOM	MDM	Statistical test
Number of cases		107	95		44	41		63	54	
Body temperature(℃)	<37	34	29	$\chi_0^2(Y)=0.0959$ (N.S.) $Z_0=0.2092$ (N.S.)	14	8	$\chi_0^2(Y)=0.0838$ (N.S.) $Z_0=0.8069$ (N.S.)	20	21	$\chi_0^2(Y)=0.4770$ (N.S.) $Z_0=1.3652$ (N.S.)
	37~	7	4		5	4		2	0	
	38~	0	1		0	1		0	0	
	39≦	0	0		0	0		0	0	
	Unknown	66	61		25	28		41	33	
Otalgia	−	50	42	$\chi_0^2(Y)=1.6716$ (N.S.) $Z_0=0.1977$ (N.S.)	11	12	$\chi_0^2(Y)=3.1921$ (N.S.) $Z_0=1.5069$ (N.S.)	39	30	$\chi_0^2(Y)=0.1906$ (N.S.) $Z_0=0.7482$ (N.S.)
	+	31	36		12	18		19	18	
	++	26	17		21	11		5	6	
Otorrhea (Subjective symptom)	−	14	7	$\chi_0^2(Y)=1.2046$ (N.S.)	14	7	$\chi_0^2(Y)=1.7512$ (N.S.)	0	0	
	+	93	88		30	34		63	54	
Feeling of ear obstruction	−	24	19	$\chi_0^2(Y)=0.0620$ (N.S.)	8	5	$\chi_0^2(Y)=0.2160$ (N.S.)	16	14	$\chi_0^2(Y)=0.0216$ (N.S.)
	+	83	76		36	36		47	40	
Tinnitus	−	70	52	$\chi_0^2(Y)=1.9755$ (N.S.)	25	24	$\chi_0^2(Y)=0.0035$ (N.S.)	45	28	$\chi_0^2(Y)=3.9516$ ($P<0.10$) $P_0=0.0360$ ($P<0.05$)
	+	37	43		19	17		18	26	
Hardness of hearing	−	26	15	$\chi_0^2(Y)=1.7572$ (N.S.)	11	10	$\chi_0^2(Y)=0.0348$ (N.S.)	15	5	$\chi_0^2(Y)=3.3777$ ($P<0.10$) $P_0=0.0488$ ($P<0.05$)
	+	81	80		33	31		48	49	
Volume of otorrhea	−	9	1	$\chi_0^2(Y)=5.2106$ (N.S.) $P_0=0.0206$ ($P<0.05$)(+) $Z_0=1.9562$ ($P<0.10$)	9	1	$\chi_0^2(Y)=7.0717$ ($P<0.10$) $P_0=0.0154$ ($P<0.05$)(+) $P_0=0.0262$ ($P<0.05$)(++) $P_0=0.0799$ ($P<0.10$)(+++) $Z_0=2.9102$($P<0.01$)	0	0	$\chi_0^2(Y)=0.0144$ (N.S.) $Z_0=0.0714$ (N.S.)
	+	31	25		14	10		17	15	
	++	49	46		17	20		32	26	
	+++	18	23		4	10		14	13	

Table 3 Initial symptoms of patients (2)

Parameters	Degree	All cases MOM	All cases MDM	All cases Statistical test	Acute suppurative otitis media MOM	Acute suppurative otitis media MDM	Acute suppurative otitis media Statistical test	Acute exacerbation of chronic otitis media MOM	Acute exacerbation of chronic otitis media MDM	Acute exacerbation of chronic otitis media Statistical test
Property of otorrhea	−	9	1	$\chi_0^2(Y)=4.6465$ (N.S.) $Z_0=1.5032$ (N.S.)	9	1	$\chi_0^2(Y)=6.7880$ (N.S.) $P_0=0.0154$ ($P<0.05$)(S) $P_0=0.0788$ ($P<0.10$)(PM) $Z_0=2.1670$ ($P<0.05$)	0	0	$\chi_0^2(Y)=0.1474$ (N.S.) $Z_0=0.1054$ (N.S.)
	S	17	16		8	10		9	6	
	M	13	10		6	2		7	8	
	PM	44	41		14	16		30	25	
	P	24	27		7	12		17	15	
Redness of tympanic membrane and/or mucosa of tympa nic cavity	−	8	10	$\chi_0^2(Y)=0.2733$ (N.S.) $Z_0=0.5271$ (N.S.)	0	0	$\chi_0^2(Y)=0.2947$ (N.S.) $Z_0=0.8019$ (N.S.)	8	10	$\chi_0^2(Y)=0.5881$ (N.S.) $Z_0=0.3934$ (N.S.)
	+	30	26		8	9		22	17	
	++	53	45		24	24		29	21	
	+++	16	13		12	8		4	5	
	Unknown	0	1		0	0		0	1	
Swelling of tympanic membrane	−	69	58	$\chi_0^2(Y)=0.0685$ (N.S.)	18	17	$\chi_0^2(Y)=0.0284$ (N.S.)	51	41	$\chi_0^2(Y)=0.0605$ (N.S.)
	+	38	36		26	24		12	12	
	Unknown	0	1		0	0		0	1	
Perforation of tympanic membrane	−	28	20	$\chi_0^2(Y)=0.4171$ (N.S.)	24	18	$\chi_0^2(Y)=0.5831$ (N.S.)	4	2	$\chi_0^2(Y)=0.0413$ (N.S.)
	+	79	74		20	23		59	51	
	Unknown	0	1		0	0		0	1	

たは無効の場合

3) 細菌学的効果

起炎菌の判明した症例については，起炎菌の消長により下記の3段階に判定した。

陰性化：採取材料より病原的意義をもつ菌が認められなくなった場合，または投与終了時症状が著明に改善し，検査材料の採取が不可能となった場合

不変：投与終了時の採取材料より病原的意義をもつ細菌が検出された場合

不明：投与終了時に耳漏があったが，その採取が行なわれていなかった場合

15. 重症度判定

主治医が自他覚所見より重症，中等症，軽症の3段階に判定するとともに小委員会でもTable 1の基準より重症（トータルスコア6以上），中等症（3～5），軽症（1～2）の3段階に判定した。

16. データの取扱い

試験終了後，コントローラーを加えた小委員会を開催し，全症例の調査表記載内容を確認し，除外および脱落例の決定，解析法などについて協議決定し主治医の承認を得たうえで，症例を固定したのち，開鍵された。

17. 解 析

データの解析はχ^2検定，FISHERの直接確率法，あるいはWILCOXONの順位和検定がそれぞれデータの性質に則して適用された。危険率は両側危険率を採用し有意水準は10%，5%，および1%を採用した。なお，解析結果表中のN. S.は有意差なしを示す。

II. 試験解析結果

1. 検討症例

1) 集積全症例とその内訳

集積された全症例数とその内訳はFig. 2に示した。すなわち，全症例は233例（MOM群122例，MDM群111例）であった。このうち除外症例は28例（MOM群14例，MDM群14例），また脱落例は14例（MOM群7例，MDM群7例）であった。有効性および有用性の評価症例は副作用脱落4例，主治医が無効と判定して中止した脱落7例の計11例（小委員会判定は全例無効，有用性なし）を含めた202例（MOM群107例，MDM群95例），安全性（副作用）の評価症例は“途中より来院せず”により脱落した3例を除く230例（MOM群121例，MDM群109例）であった。

2) 除外の理由

小委員会により判定された除外例は28例でその理由はFig. 2に示したとおりである。すなわち，投薬開始日より規定通りの服用をしていない症例が2例（MOM群，MDM群各1例），試験開始直前に菌検索が行なわれていない症例10例（MOM群4例，MDM群6例），試験薬の投薬期間中ほぼ連日にわたって解熱鎮痛消炎剤，消炎酵素剤，抗ヒスタミン剤が併用された8例（MOM群5例，MDM群3例），および真珠腫性中耳炎や中耳結核などと判定された対象外疾患8例（MOM群，MDM群各4例）である。解熱鎮痛剤が屯用で使わ

Table 4 Isolation of organisms from patients (All cases)

Organisms	All			Single infection			Mixed infection		
	MOM	MDM	Total	MOM	MDM	Total	MOM	MDM	Total
S. aureus	50	47	97	23	22	45	27	25	52
S. epidermidis	23	22	45	11	5	16	12	17	29
β-Streptococcus	6	1	7	2	0	2	4	1	5
Streptococcus sp.	9	9	18	2	3	5	7	6	13
Aerobic GPB	2	7	9	0	1	1	2	6	8
Corynebacterium	6	9	15	1	1	2	5	8	13
Propionibac. acnes	2	0	2	2	0	2	0	0	0
Peptococcus sp.	1	3	4	0	0	0	1	3	4
Anaerobic GNB	1	0	1	1	0	1	0	0	0
Aerobic GNB	32	38	70	11	8	19	21	30	51
Others	4	3	7	4	3	7	0	0	0
Total	136	139	275	57	43	100	79	96	175
Statistical test χ_0^2(Y)-test	N.S.			N.S.			N.S.		

れた症例は薬効に大きな影響を与えないと判断し評価の対象に加えた。

3) 脱落の理由

小委員会にて脱落と判定された症例は 14 例 (MOM 群, MDM 群各 7 例) である。その理由の内訳は, 副作用の発現により投与中止に至った 4 例 (MOM 群 1 例, MDM 群 3 例), 主治医が効果判定可能なデータの集積ができず脱落と判定した症例 7 例 (MOM 群 5 例, MDM 群 2 例), および投与開始日以降来院しなかった 3 例 (MOM 群 1 例, MDM 群 2 例) であった。

4) 効果判定採用例の背景項目に関する検討

効果判定採用例の背景項目について全症例および急性化膿性中耳炎, 慢性化膿性中耳炎急性増悪症に分けて検討した。すなわち, 性別, 年齢, 体重, 外来・入院別,

Table 5 Isolation of organisms from patients (Acute suppurative otitis media)

Organisms	All			Single infection			Mixed infection		
	MOM	MDM	Total	MOM	MDM	Total	MOM	MDM	Total
S. aureus	15	18	33	7	8	15	8	10	18
S. epidermidis	7	13	20	4	3	7	3	10	13
β-Streptococcus	4	1	5	2	0	2	2	1	3
Streptococcus sp.	4	4	8	1	2	3	3	2	5
Aerobic GPB	0	1	1	0	0	0	0	1	1
Corynebacterium	2	4	6	0	0	0	2	4	6
Propionibac. acnes	1	0	1	1	0	1	0	0	0
Peptococcus sp.	0	1	1	0	0	0	0	1	1
Anaerobic GNB	1	0	1	1	0	1	0	0	0
Aerobic GNB	12	12	24	3	3	6	9	9	18
Others	1	1	2	1	1	2	0	0	0
Total	47	55	102	20	17	37	27	38	65
Statistical test χ_0^2(Y)-test	N.S.			N.S			N.S.		

Table 6 Isolation of organisms from patients (Acute exacerbation of chronic otitis media)

Organisms	All			Single infection			Mixed infection		
	MOM	MDM	Total	MOM	MDM	Total	MOM	MDM	Total
S. aureus	35	29	64	16	14	30	19	15	34
S. epidermidis	16	9	25	7	2	9	9	7	16
β-Streptococcus	1	1	2	0	0	0	1	1	2
Streptococcus sp.	5	5	10	1	1	2	4	4	8
Aerobic GPB	2	6	8	0	1	1	2	5	7
Corynebacterium	4	5	9	1	1	2	3	4	7
Propionibac. acnes	1	0	1	1	0	1	0	0	0
Peptococcus sp.	1	2	3	0	0	0	1	2	3
Aerobic GNB	20	26	46	8	5	13	12	21	33
Others	3	2	5	3	2	5	0	0	0
Total	88	85	173	37	26	63	51	59	110
Statistical test χ_0^2(Y)-test	N. S.			N. S.			N.S.		

重症度，部位，合併症の有無，発症から初診までの日数，分離菌，各種臨床症状などにつき解析を行なった。

A．全症例　小委員会判定重症度の一指標となった分泌物についてみると MOM 群では 9 例に分泌物を認めなかったが Table 2, 3, 4 に示すごとく，MDM 群はほとんどの症例に分泌物を認めたため，小委員会重症度の程度卅（6～8）が MDM 群にやや多く分布した以外，両薬剤間に危険率 5％で有意の偏りを認める背景項目はなかった。

B．急性化膿性中耳炎　急性化膿性中耳炎を対象とした場合，両群間の分泌物量で有意の差を認め MDM 群に分泌物多量の症例が多く分布していた。また，小委員会重症度の程度で重症例が MDM 群に，外科的処置例が MOM 群に，それぞれやや多い傾向がみられたほかは注目すべき背景項目に偏りは認めなかった（Table 2, 3, 5)。

C．慢性化膿性中耳炎急性増悪症　MOM 群に 50 歳未満の成人がやや多く分布し，また，MDM 群に耳鳴および難聴を自覚している症例が多かった以外は，両薬剤間の背景項目に有意の偏りは認められなかった（Table 2, 3, 6)。

以上から両薬剤群対象症例の背景因子には本試験に大きな影響を与えるほどの偏りはないと考えた。

2．効果判定成績

1）総合臨床効果

全症例を対象とした場合，主治医による臨床効果は，MOM 群 107 例中，著効 12 例，有効 42 例，やや有効 23 例，無効 24 例，不明 6 例で有効率 53.5％，MDM 群は 95 例中，著効 21 例，有効 27 例，やや有効 22 例，無効 20 例，不明 5 例で，有効率 53.3％と両群ほぼ同等の有効性を認めたが，推計学的には著効率で MDM 群がやや優っていた。一方，小委員会判定による臨床効果は，MOM 群 107 例中，著効 21 例，有効 33 例，やや有効 24 例，無効 29 例で有効率 50.5％，MDM 群は 95 例中，著効 20 例，有効 25 例，やや有効 27 例，無効 23 例で有効率 47.4％で MOM 群がややよい成績であったが推計学的には有意差は認められなかった（Table 7)。

急性中耳炎または慢性中耳炎急性増悪症に層別した解

Table 7　Clinical effectiveness

			All cases		Acute suppurative otitis media		Acute exacerbation of chronic otitis media	
			MOM	MDM	MOM	MDM	MOM	MDM
Number of cases			107	95	44	41	63	54
Judged by doctors	Excellent		12	21	3	13	9	8
	Good		42	27	21	14	21	13
	Fair		23	22	10	7	13	15
	Poor		24	20	8	4	16	16
	Unknown		6	5	2	3	4	2
	Efficacy rate(%)	Excellent－Good	53.5	53.3	57.1	71.1	50.8	40.4
		Excellent-Fair	76.2	77.8	81.0	89.5	72.9	69.2
Statistical test			$P_0=0.0541^+$ (E) (MDM>MOM)		$Z_0=2.3825^*$ $\chi_0^2(Y)=7.0941^+$ $P_0=0.0042^{**}$(E) (MDM>MOM)		N.S.	
Judged by committee	Excellent		21	20	13	13	8	7
	Good		33	25	14	15	19	10
	Fair		24	27	11	8	13	19
	Poor		29	23	6	5	23	18
	Efficacy rate(%)	Excellent-Good	50.5	47.4	61.4	68.3	42.9	31.5
		Excellent-Fair	72.9	75.8	86.4	87.8	63.5	66.7
Statistical test			N.S.		N.S.		N.S.	

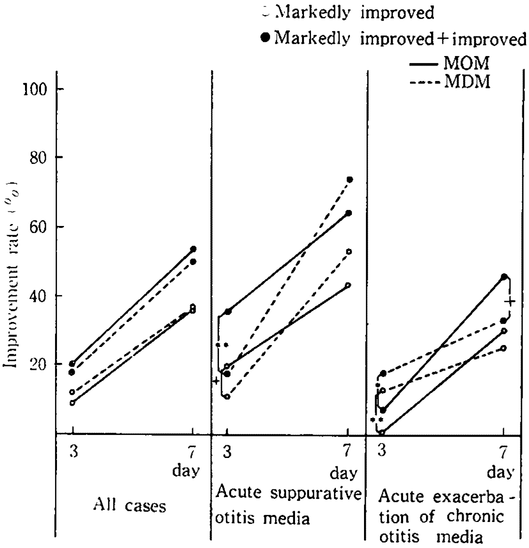
Statistical test: χ_0^2(Y)-, Fisher-, Wilcoxon-test
** $P<0.01$,　* $P<0.05$,　+ $P<0.10$

Table 8 Global improvement rating (Judged by committee)

Improvement		All cases				Acute suppurative otitis media				Acute exacerbation of chronic otitis media			
		Day 3		Day 7		Day 3		Day 7		Day 3		Day 7	
		MOM	MDM	MOM	MDM	MOM	MDM	MOM	MDM	MOM	MDM	MOM	MDM
Markedly improved		7	8	36	33	7	3	18	20	0	5	18	13
Improved		9	4	18	12	6	2	9	8	3	2	9	4
Slightly improved		32	33	24	27	14	19	11	8	18	14	13	19
Unchanged		32	22	23	18	9	4	4	2	23	18	19	16
Total		80	67	101	90	36	28	42	38	44	39	59	52
Improvement rate (%)	Markedly improved	8.8	11.9	35.6	36.7	19.4	10.7	42.9	52.6	0	12.8	30.5	25.0
	Markedly improved – Improved	20.0	17.9	53.5	50.0	36.1	17.9	64.3	73.7	6.8	17.9	45.8	32.7
Statistical test		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		$P_0=0.0198^*$ (M) (MDM>MOM)		N.S.	

Statistical test: χ_0^2(Y)-, Fisher-, Wilcoxon-test
** P<0.01, * P<0.05, + P<0.10

Fig. 3 Global-improvement rating (Judge by committee)



Statistical test : FISHER-test
**P<0.01, *P<0.05, +P<0.10

析結果は，Table 7 に示したが，急性中耳炎では主治医および小委員会とも MDM 群が有効率でやや優っており，特に主治医判定では有意に優っていた。しかし，慢性中耳炎急性増悪症では，MOM 群の方が主治医および小委員会とも有効率でやや優っていたが推計学的には有意差に至らなかった。

2) 総合改善度

耳痛，鼓膜発赤，分泌物量を指標とした3日目および7日目の初診日に対する小委員会総合改善度は Table 8, Fig. 3 に示したとおりで，全症例を対象とした場合，3日目では MOM 群は 80 例中著明改善 7 例，改善 9 例，やや改善 32 例，不変 32 例で，著明改善，改善を含めた改善率は 20.0% であった。他方，MDM 群は 67 例中著明改善 8 例，改善 4 例，やや改善 33 例，不変 22 例で，改善率は 17.9% であった。MOM 群の方が改善率でやや よい成績であったが推計学的には有意な差は認められなかった。7日目は MOM 群 101 例中著明改善 36 例，改善 18 例，やや改善 24 例，不変 23 例，改善率 53.5%，MDM 群は 90 例中著明改善 33 例，改善 12 例，やや改善 27 例，不変 18 例，改善率 50.0% で3日目と同様に改善率では，MOM 群の方がやや優っていたが推計学的には有意差に至らなかった。

急性化膿性中耳炎を対象とした場合，3日目の改善率は，MOM 群 36.1%，MDM 群 17.9% で有意に MOM 群が優っていたが，改善度それぞれの症例分布からみると両薬剤間に有意の優劣は認められなかった。

一方，7日目の改善率は MOM 群 64.3%，MDM 群 73.7% で MDM 群の方がよい成績であったが推計学的に有意な差は認められなかった。

慢性化膿性中耳炎急性増悪症を対象とした場合，3日目では MDM 群に著明改善の症例が多く改善率 17.9% であったのに対し，MOM 群は 6.8% で有意に MDM 群の方が優っていた。7日目の改善率は MOM 群 45.8%，MDM 群 32.7% で推計学的にも MOM 群の方がやや優っていた。

3) 細菌学的効果

起炎菌の判明した症例について細菌学的効果を検討した結果は，Table 9 に示したとおりであった。すなわち，全症例では MOM 群 93 例中消失 42 例，不変 35 例，不明 16 例で消失率 54.3%，MDM 群 85 例中消失 43 例，不変 32 例，不明 10 例，消失率 57.3% で両薬剤群ともほぼ同等の消失率を示した。なお，急性化膿性中耳炎では MOM 群の消失率 66.7% に対し，MDM 群 78.1% でやや MDM 群の消失率が優ったが推計学

Table 9 Bacteriological effect

	All cases		Acute suppurative otitis media		Acute exacerbation of chronic otitis media	
	MOM	MDM	MOM	MDM	MOM	MDM
Number of cases	93	85	32	34	61	51
Eliminated	42	43	18	25	24	18
Unchanged	35	32	9	7	26	25
Unknown	16	10	5	2	11	8
Elimination rate (%)	54.5	57.3	66.7	78.1	48.0	41.7
Statistical test	N.S.		N.S.		N.S.	

Statistical test: χ_0^2(Y)-, FISHER-, WILCOXON-test
** P<0.01, * P<0.05, + P<0.10

Table 10 Clinical effectiveness classified by isolated organisms (All cases)

Organisms	Drug	All cases						Single infection						Mixed infection					
		Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
All	MOM	16	27(46.2)	22	28	93	N. S.	12	17(50.9)	12	16	57	N. S.	4	10(38.9)	10	12	36	N. S.
	MDM	18	22(47.1)	24	21	85		9	14(53.5)	10	10	43		9	8(40.5)	14	11	42	
S. aureus	MOM	7	14(42.0)	14	15	50	N. S.	3	6(39.1)	7	7	23	$Z_0=1.7656^+$ (MDM>MOM)	4	8(44.4)	7	8	27	N. S.
	MDM	9	13(46.8)	17	8	47		6	7(59.1)	7	2	22		3	6(36.0)	10	6	25	
Aerobic other GPB	MOM	6	3(42.9)	6	6	21	N. S.	6	3(56.3)	4	3	16	N. S.	0	0	2	3	5	N. S.
	MDM	8	6(53.8)	5	7	26		2	5(70.0)	1	2	10		6	1(43.8)	4	5	16	
Anaerob. bac.	MOM	1	2	0	0	3		1	2	0	0	3							
	MDM	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0							
Aerobic GNB	MOM	2	5(46.7)	2	6	15	N. S.	2	3(45.5)	1	5	11	N. S.	0	2(50.0)	1	1	4	N. S.
	MDM	1	1(22.2)	2	5	9		1	0(12.5)	2	5	8		0	1	0	0	1	
Others	MOM	0	3(75.0)	0	1	4	N. S.	0	3(75.0)	0	1	4	N. S.						
	MDM	0	2(66.7)	0	1	3		0	2(66.7)	0	1	3							

Statistical test : $\chi_0^2(Y)$-, FISHER-, WILCOXON-test
** $P<0.01$, * $P<0.05$, + $P<0.10$

Table 11 Clinical effectiveness classified by isolated organisms (Acute suppurative otitis media)

Organisms	Drug	All cases						Single infection						Mixed infection					
		Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
All	MOM	8	9(53.1)	9	6	32	N. S.	7	5(60.0)	5	3	20	N. S.	1	4(41.7)	4	3	12	$Z_0=1.6962^+$ $P_0=0.0926^+$ (E) (MDM>MOM)
	MDM	11	13(70.6)	6	4	34		4	9(76.5)	2	2	17		7	4(64.7)	4	2	17	
S. aureus	MOM	3	4(46.7)	6	2	15	N. S.	2	1(42.9)	3	1	7	N. S.	1	3(50.0)	3	1	8	N. S.
	MDM	6	7(72.2)	4	1	18		3	3(75.0)	1	1	8		3	4(70.0)	3	0	10	
Aerobic other GPB	MOM	3	2(55.6)	3	1	9	N. S.	3	2(71.4)	2	0	7	N. S.	0	0	1	1	2	N. S.
	MDM	4	5(75.0)	1	2	12		0	5	0	0	5		4	0(57.1)	1	2	7	
Anaerob. bac.	MOM	1	1	0	0	2		1	1	0	0	2							
	MDM	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0							
Aerobic GNB	MOM	1	1(40.0)	0	3	5	N. S.	1	0(33.3)	0	2	3	N. S.	0	1(50.0)	0	1	2	
	MDM	1	0(33.3)	1	1	3		1	0(33.3)	1	1	3		0	0	0	0	0	
Others	MOM	0	1	0	0	1	N. S.	0	1	0	0	1	N. S.						
	MDM	0	1	0	0	1		0	1	0	0	1							

Statistical test : χ_0^2(Y)-, FISHER-, WILCOXON-test
** P<0.01, * P<0.05, + P<0.10

Table 12 Clinical effectiveness classified by isolated organisms (Acute exacerbation of chronic otitis media)

Organisms	Drug	All cases						Single infection						Mixed infection					
		Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical test
All	MOM	8	18(42.6)	13	22	61	N. S.	5	12(45.9)	7	13	37	N. S.	3	6(37.5)	6	9	24	N. S.
	MDM	7	9(31.4)	18	17	51		5	5(38.5)	8	8	26		2	4(24.0)	10	9	25	
S. aureus	MOM	4	10(40.0)	8	13	35	N. S.	1	5(37.5)	4	6	16	P_0=0.0860+(F) (MDM>MOM)	3	5(42.1)	4	7	19	N. S.
	MDM	3	6(31.0)	13	7	29		3	4(50.0)	6	1	14		0	2(13.3)	7	6	15	
Aerobic other GPB	MOM	3	1(33.3)	3	5	12	N. S.	3	1(44.4)	2	3	9	N. S.	0	0	1	2	3	N. S.
	MDM	4	1(35.7)	4	5	14		2	0(40.0)	1	2	5		2	1(33.3)	3	3	9	
Anaerob. bac.	MOM	0	1	0	0	1		0	1	0	0	1							
	MDM	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0							
Aerobic GNB	MOM	1	4(50.0)	2	3	10	N. S.	1	3(50.0)	1	3	8	N. S.	0	1(50.0)	1	0	2	N. S.
	MDM	0	1(16.7)	1	4	6		0	0	1	4	5		0	1	0	0	1	
Others	MOM	0	2(66.7)	0	1	3	N. S.	0	2(66.7)	0	1	3	N. S.						
	MDM	0	1(50.0)	0	1	2		0	1(50.0)	0	1	2							

Statistical test : χ_0^2(Y)-, FISHER-, WILCOXON-test
** P<0.01, * P<0.05, + P<0.10

Table 13 Distribution of symptoms on day 3 and 7 (1)

		All cases				Acute suppurative otitis media				Acute exacerbation of chronic otitis media			
		Day 3		Day 7		Day 3		Day 7		Day 3		Day 7	
		MOM	MDM	MOM	MDM	MOM	MDM	MOM	MDM	MOM	MDM	MOM	MDM
Body temperature(℃)	<37	19	23	22	21	8	8	9	7	11	15	13	14
	37～	4	0	1	1	4	0	1	0	0	0	0	1
	38～	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	39≦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	84	72	84	73	32	33	34	34	52	39	50	39
	Total	107	95	107	95	44	41	44	41	63	54	63	54
	Statistical test	$Z_0=2.0477^*$ (MDM>MOM)		N. S.		$Z_0=1.7239^+$ (MDM>MOM)		N. S.				N. S.	
Otalgia	−	62	54	92	83	26	19	37	36	36	35	55	47
	+	15	15	7	6	9	8	3	1	6	7	4	5
	++	5	3	2	1	2	3	2	1	3	0	0	0
	Unknown	25	23	6	5	7	11	2	3	18	12	4	2
	Total	107	95	107	95	44	41	44	41	63	54	63	54
	Statistical test	N. S.		N. S.		N. S.		N. S.		N. S.		N. S.	
Otorrhea (Subjective symptom)	−	29	19	64	56	19	9	30	29	10	10	34	27
	+	53	52	37	34	18	20	12	9	35	32	25	25
	Unknown	25	24	6	5	7	12	2	3	18	12	4	2
	Total	107	95	107	95	44	41	44	41	63	54	63	54
	Statistical test	N. S.		N. S.		N. S.		N. S.		N. S.		N. S.	
Feeling of ear obstruction	−	32	24	60	55	12	8	24	29	20	16	36	26
	+	50	46	41	35	25	21	18	9	25	25	23	26
	Unknown	25	25	6	5	7	12	2	3	18	13	4	2
	Total	107	95	107	95	44	41	44	41	63	54	63	54
	Statistical test	N. S.		N. S.		N. S.		$Z_0=1.7938^+$ $P_0=0.0978^+$ (MDM>MOM)		N. S.		N. S.	
Tinnitus	−	57	44	83	71	21	19	32	34	36	25	51	37
	+	25	27	18	19	16	11	10	4	9	16	8	15
	Unknown	25	24	6	5	7	11	2	3	18	13	4	2
	Total	107	95	107	95	44	41	44	41	63	54	63	54
	Statistical test	N. S.		N. S.		N. S.		N. S.		$Z_0=1.9237^+$ $\chi_0^2(Y)=2.8996^+$ $P_0=0.0611^+$ (MOM>MDM)		$Z_0=1.9697^*$ $\chi_0^2(Y)=3.0567^+$ $P_0=0.0612^+$ (MOM>MDM)	
Hardness of hearing	−	29	16	46	36	18	11	27	26	11	5	19	10
	+	53	54	55	54	19	18	15	12	34	36	40	42
	Unknown	25	25	6	5	7	12	2	3	18	13	4	2
	Total	107	95	107	95	44	41	44	41	63	54	63	54
	Statistical test	$Z_0=1.6759^+$ (MOM>MDM)		N. S.		N. S.		N. S.		N. S.		N. S.	

Table 13 Distribution of symptoms on day 3 and 7 (2)

		All cases				Acute suppurative otitis media				Acute exacerbation of chronic otitis media			
		Day 3		Day 7		Day 3		Day 7		Day 3		Day 7	
		MOM	MDM	MOM	MDM	MOM	MDM	MOM	MDM	MOM	MDM	MOM	MDM
Property of otorrhea	−	27	15	58	49	23	8	30	28	4	7	28	21
	S	15	15	12	12	6	8	5	4	9	7	7	8
	M	15	12	12	10	5	6	6	3	10	6	6	7
	PM	18	20	12	15	3	4	1	3	15	16	11	12
	P	5	5	7	4	0	1	0	0	5	4	7	4
	Unknown	27	28	6	5	7	14	2	3	20	14	4	2
	Total	107	95	107	95	44	41	44	41	63	54	63	54
	Statistical test	N. S.		N. S.		$Z_0=2.4489^*$ $P_0=0.0126^*$ (−) (MOM>MDM)		N. S.		N. S.		N. S.	
Volume of otorrhea	−	27	16	58	48	23	9	30	28	4	7	28	20
	+	28	29	23	25	7	12	7	7	21	17	16	18
	++	17	16	15	12	6	4	4	3	11	12	11	9
	+++	8	6	5	5	1	2	1	0	7	4	4	5
	Unknown	27	28	6	5	7	14	2	3	20	14	4	2
	Total	107	95	107	95	44	41	44	41	63	54	63	54
	Statistical test	N. S.		N. S.		$Z_0=1.8706^+$ $P_0=0.0420^*$ (MOM>MDM)		N. S.		N. S.		N. S.	
Redness of tympanic membrane and/or mucosa of tympanic cavity	−	21	22	52	49	11	8	22	24	10	14	8	7
	+	33	25	32	28	14	11	16	11	19	14	51	44
	++	21	17	15	11	10	7	3	3	11	10	0	0
	+++	5	2	2	1	2	1	1	0	3	1	0	0
	Unknown	27	29	6	6	7	14	2	3	20	15	4	3
	Total	107	95	107	95	44	41	44	41	63	54	63	54
	Statistical test	N. S.		N. S.		N. S.		N. S.		N. S.		N. S.	
Swelling of tympanic membrane	−	67	55	91	78	30	22	37	34	37	33	54	44
	+	13	11	10	11	7	5	5	4	6	6	5	7
	Unknown	27	29	6	6	7	14	2	3	20	15	4	3
	Total	107	95	107	95	44	41	44	41	63	54	63	54
	Statistical test	N. S.		N. S.		N. S.		N. S.		N. S.		N. S.	
Perforation of tympanic membrane	−	22	17	37	36	20	12	29	29	2	5	8	7
	+	59	49	64	53	17	15	13	9	42	34	51	44
	Unknown	26	29	6	6	7	14	2	3	19	15	4	3
	Total	107	95	107	95	44	41	44	41	63	54	63	54
	Statistical test	N. S.		N. S.		N. S.		N. S.		N. S.		N. S.	

Statistical test : $\chi_0^2(Y)$−, Fisher−, Wilcoxon-test
** P<0.01, * P<0.05, + P<0.10

的には有意差を認めなかった。一方，慢性化膿性中耳炎急性増悪症では，MOM 群の消失率 48.0%，MDM 群の消失率 41.7% で MOM 群がややよい成績であったが推計学的には差が認められなかった。

また，Table 10，11，12には細菌学的な臨床効果（小委員会判定）を示したが，全症例を対象とした場合，起炎菌を菌種別に分類せずに検討すると MOM 群 93 例中著効 16 例，有効 27 例，やや有効 22 例，無効 28 例で著効，有効を合わせた有効率は 46.2% であった。MDM 群は 85 例中著効 18 例，有効 22 例，やや有効 24 例，無効 21 例で有効率は 47.1% であり両薬剤間に差は認められなかった。これらを単独感染，混合感染に層別しても両薬剤間に推計学的な差は認められなかった。一方，主な起炎菌が *S. aureus* である群，*S. aureus* 以外の好気性グラム陽性菌である群，嫌気性菌群，好気性グラム陰性菌群およびその他の群に層別し，これらをさらに感染形式を層別しない場合と感染形式を単独感染，混合感染に層別した場合で両薬剤間の臨床効果を比較検討したが，単独感染の *S. aureus* 起炎菌群で MDM 群が有効率 59.1%に対し MOM 群が有効率 39.1% で MOM 群がやや劣る成績が得られたほかは推計学的に差を認めた項目はなかった。

同様に，急性化膿性中耳炎を対象とした場合は，混合感染症例全体で，また，慢性化膿性中耳炎急性増悪症を対象とした場合は，*S. aureus* 単独感染で MDM 群の臨床効果が MOM 群に比べやや良い成績であった。しかし，その他は両薬剤間とも各層別で同等の臨床効果が認められた。

3.　3日目および7日目における症状程度の分布

3日目および7日目における各種症状・所見の程度の推移を両群間で比較検討した成績は Table 13 に示すとおりである。すなわち全症例を総括して検討した場合，3日目に有熱患者が MOM 群に残っており，MDM 群との間に差を認めた。また，難聴のない症例が3日目に MOM 群にやや多かった以外，各種症状・所見の重症度の分布には3日目および7日目とも両薬剤間に有意な差は認められなかった。

急性化膿性中耳炎症例のみについて検討すると，3日目の有熱患者が MOM 群にやや多く，また，分泌物が消失した症例は MOM 群に有意に多くみられた。また7日目では，耳閉塞感が消失した症例が MDM 群にやや多く認められた。その他の症状・所見の推移で両薬剤間に有意差をみたものはなかった。

慢性化膿性中耳炎急性増悪症例についてみると，3日目，および7日目とも耳鳴の認められる症例が MDM 群に多く認められたほかは両薬剤間に有意な差を認めた症状・所見はなかった。

4.　副作用

Table 14　Side effects

		MOM	MDM
Side effect	No	117	99
	Yes	4	10
	Total	121	109
	Frequency (%)	3.3	9.2
	Statistical test	$\chi_0^2(Y)=2.5044$ (N.S.) $P_0=0.0953$ ($P<0.10$)	
Symptoms	Gastrointestinal disorder	1	4
	Nausea and gastric discomfort	0	1
	Nausea and stomach-ache	0	1
	Stomach-ache and heart burn	0	1
	Abdominal enlargement	1	0
	Heart burn	0	1
	Exanthema	1	1
	Exanthema and itching	0	1
	Urticaria	1	0
	Total	4	10

Table 15 Utility

		All cases		Acute suppurative otitis media		Acute exacerbation of chronic otitis media	
		MOM	MDM	MOM	MDM	MOM	MDM
Number of cases		107	95	44	41	63	54
Judged by doctors	Very useful	13	19	4	13	9	6
	Useful	43	32	21	15	22	17
	Slightly useful	21	19	9	6	12	13
	Useless	25	21	8	5	17	16
	Unknown	5	4	2	2	3	2
	Utility (%) Very useful -Useful	54.9	56.0	59.5	71.8	51.7	44.2
	Utility (%) Very useful -Slightly useful	75.5	76.9	81.0	87.2	71.7	69.2
Statistical test		N.S.		$Z_0=2.0809^*$ $P_0=0.0130^*$(V) (MDM>MOM)		N.S.	
Judged by committee	Very useful	21	19	13	12	8	7
	Useful	33	24	14	15	19	9
	Slightly useful	22	28	11	9	11	19
	Useless	31	24	6	5	25	19
	Utility (%) Very useful -Useful	50.5	45.3	61.4	65.9	42.9	29.6
	Utility (%) Very useful -Slightly useful	71.0	74.7	86.4	87.8	60.3	64.8
Statistical test		N.S.		N.S.		N.S.	

Statistical test: χ_0^2(Y)-, FISHER-, WILCOXON-test
** $P<0.01$, * $P<0.05$, + $P<0.10$

安全性の評価対象例は230例(MOM群121例, MDM群109例)であったが, Table 14に示したように, 副作用を発現した症例は14例(MOM群4例, MDM群10例)で発現率はMOM群が3.3%に対し, MDM群は9.2%で推計学的にもMOM群の方に少ない傾向を認めた。副作用は, 全例とも軽症で, 胃腸症状が多く, 10例(MOM群2例, MDM群8例)に認められ, その他に発疹・蕁麻疹が4例(MOM群2例, MDM群2例)に認められた。

また, 試験薬剤投与前後の血液・血液生化学検査において, 投与薬剤によると思われる異常値はみられなかった。

5. 有用性

有用性評価対象例202例について主治医および小委員会が判定した有用性の結果は, Table 15に示したとおりであった。すなわち, 全症例を対象とした場合, 主治医判定ではMOM群107例中, "極めて有用性あり" 13例, "有用性あり" 43例, "やや有用性あり" 21例, "有用性なし" 25例, 不明5例, 有用率54.9%であり, MDM群95例では, "極めて有用性あり" 19例, "有用性あり" 32例, "やや有用性あり" 19例, "有用性なし" 21例, 不明4例, 有用率56.0%であった。一方, 小委員会判定ではMOM群107例中, "極めて有用性あり" 21例, "有用性あり" 33例, "やや有用性あり" 22例, "有用性なし" 31例で, 有用率50.5%であり, MDM群95例では, "極めて有用性あり" 19例, "有用性あり" 24例, "やや有用性あり" 28例, "有用性なし" 24例で, 有用率45.3%であった。いずれの判定も推計学的には両薬剤間に有意の差は認められなかった。

急性化膿性中耳炎または慢性化膿性中耳炎急性増悪症に層別した場合, 急性化膿性中耳炎症例の主治医判定でMDM群の方がMOM群に比べ有用率で有意に優っていたほかは両薬剤間に推計学的な差は認められなかった。

III. 考　案

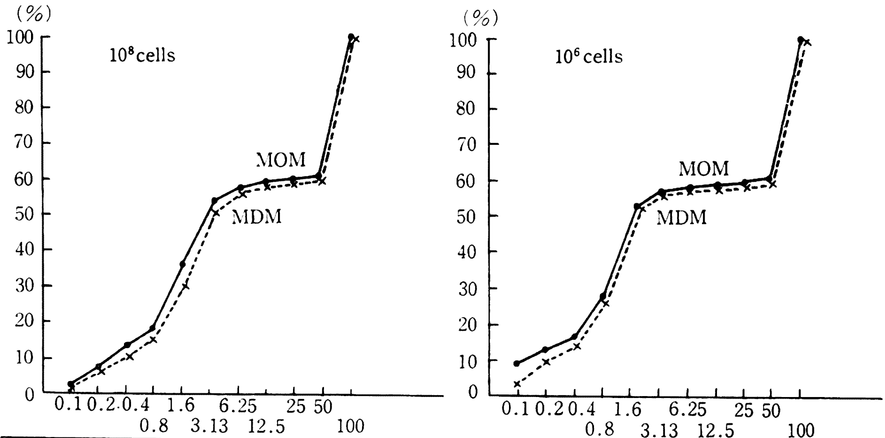
急性化膿性中耳炎をはじめとする耳鼻咽喉科感染症においてその検出菌中に占める *S. aureus* の割合はかなり高いものがある。すなわち, 耳鼻咽喉科感染症では,

S. aureus 単独，あるいはそれを主体とした混合感染が多く[3]，特に成人の急性化膿性中耳炎あるいは慢性化膿性中耳炎急性増悪症における *S. aureus* の分離頻度は単独，混合とも比較的高い[4] 成績が報告されている。その起炎菌としての意義に関しては議論のあるところであるが[5]，その抗生物質療法にあたっては，当然，*S. aureus* に対する感受性をも考慮して薬剤の選択を行なわねばならない[3]。従来から *S. aureus* をはじめとするグラム陽性菌に優れた抗菌力を示し，かつ安全性も高いマクロライド系抗生物質もそのような場合には症例に応じて選択されるべき薬剤の一つとされてきた。

さて，明治製菓中央研究所が新しく開発したマクロライド系抗生物質 MOM は，Midecamycin (MDM) の diacetyl 誘導体であるが MDM に比べ，*in vivo* の抗菌活性が強く，血清中濃度が高く持続するなどの特徴を有することから，臨床用量の少量化が期待されている。

そこで，今回，われわれは急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症の成人例に対して MOM の有用性を客観的に評価するため多施設による二重盲検比較試験を企画した。すなわち対照薬は，MOM の母抗生物質である MDM とし，1日用量を MDM 1,200 mg（力価）に対し，MOM はその半量の 600 mg（力価）

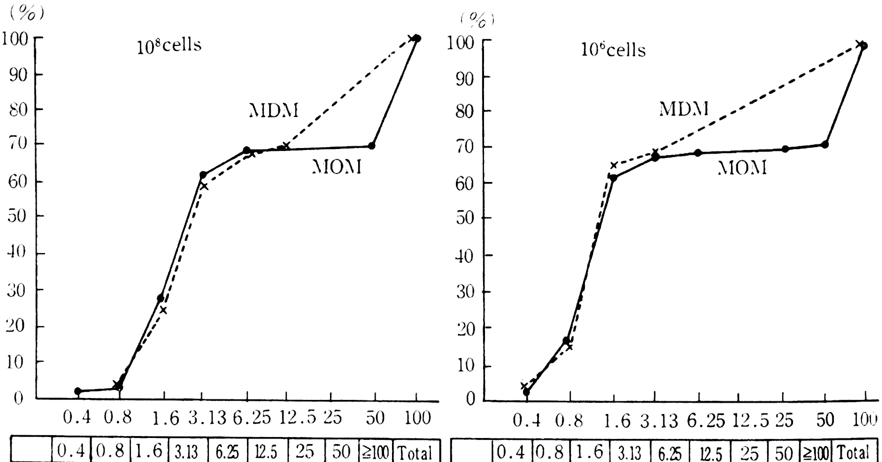
Fig. 4 Susceptibility of all strains, isolated from suppurative otitis media



	<0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100	Total
MOM	9	13	15	11	50	48	10	2	3	4	107	272
MDM	5	10	12	13	41	56	17	1	2	1	114	272

	<0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100	Total
MOM	27	12	7	33	66	12	2	3	3	2	105	272
MDM	12	16	14	33	70	11		2	1	3	110	272

Fig. 5 Susceptibility of *S. aureus*, isolated from suppurative otitis media



	0.4	0.8	1.6	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100	Total
MOM	2	1	26	35	7			1	30	102
MDM		4	21	35	10	1			31	102

	0.4	0.8	1.6	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100	Total
MOM	3	13	49	5	1		1	1	29	102
MDM	4	11	53	3					31	102

として比較検討した。

ほぼ同等の背景をもつ対象患者において MOM 群は, 107例中, 小委員会判定において著効21例, 有効33例, やや有効24例, 無効29例, MDM 群は95例中, 著効20例, 有効25例, やや有効27例, 無効23例で, 著効有効を含めた有効率が MOM 群50.5%, MDM 群47.4%であった。すなわち, 総合臨床効果において両薬剤群間に推計学的な差はなく同等の成績が得られた。Fig. 4, Fig. 5 に示したように, 治療前, 経過中に分離し, MIC を測定しえた全菌株および *S. aureus* 株の MIC 累積分布成績は両剤とも大差ない成績であるが, 前述のように *in vivo* 効果, 血中濃度において MOM が優る点から MDMの半量でほぼ同量の臨床成績が得られたのであろう。有効率がやや低く感じられるのは, マクロライド系抗生物質に感受性のない好気性グラム陰性桿菌の分離が単独・混合を含め約3割を占めたこと, および過去に各種の抗生物質療法を受けた複雑な背景をもつ慢性化膿性中耳炎急性増悪症を対象に含めたことなどが要因と考えられる。

また, 総合臨床効果を反映している全般的改善度および細菌学的効果においても両薬剤はほぼ同等の成績が認められた。

急性化膿性中耳炎または慢性化膿性中耳炎急性増悪症に層別して両薬剤の効果を検討した場合, 総合臨床効果, 全般改善度, 細菌学的効果で急性化膿性中耳炎ではやや MDM 群が, 他方, 慢性化膿性中耳炎急性増悪症ではやや MOM 群が優っていたが, それを理由づけすることは困難であった。

一方, 副作用は MOM 群に4例 (発現率3.3%), MDM 群に10例 (9.2%) 認められ MOM 群は MDM 群に比べ, 副作用の発現が少ない傾向が認められた。MOM 群の副作用は, 胃腸症状2例, 発疹, 蕁麻疹各1例で MDM の副作用症状と変わらずいずれも軽症であった。このことは MOM の安全性の高さとともに, 投与量の少量化が MOM の副作用発現率を MDM に比べ減少させ得た理由の一つとも考えられた。

以上の成績より化膿性中耳炎に対して MOM は, 1日600mg (分3投与) で, MDM の1日1,200mg (分3投与) とほぼ同等の臨床効果をあげ得る薬剤であると同時に, このような投与量で比較すると MOM はMDM に比べ, より安全性の高い薬剤であり, 耳鼻咽喉科領域において有用なマクロライド系抗生物質の一つであると考えられた。

文　献

1) 宮内慶之輔, 折笠義則, 吉田　隆, 石井孝弘, 渡辺忠洋, 岡本了一, 中林光子, 桐生美左子, 数野勇造：9, 3″-diacetyl-midecamycin(MOM) の代謝に関する研究, II MOM, および代謝物の抗菌活性。第27回日本化学療法学会総会, 1979 (福岡)

2) 馬場駿吉, 本堂　潤, 波多野　努, 関谷忠雄, 大塚　基, 丸尾　猛：耳鼻咽喉科領域の感染症に対する MOM (9, 3″-diacetyl-midecamycin) の臨床効果。新薬と臨牀 31：759～765, 1982

3) 馬場駿吉：抗生物質の選択と用法用量。耳喉 50：815～825, 1979

4) 栗山一夫, 馬場広太郎, 奥沢裕二, 古内一郎：急性化膿性中耳炎の臨床細菌学的評価。日耳鼻 83：311～319, 1980

5) 杉田麟也, 市川銀一郎, 後藤重雄, 板橋隆嗣：急性化膿性中耳炎の起炎菌。日耳鼻 82：568～573, 1979

EVALUATION OF 9,3″-DIACETYL-MIDECAMYCIN (MOM) IN ACUTE SUPPURATIVE OTITIS MEDIA AND ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OTITIS MEDIA

—A COMPARATIVE DOUBLE BLIND STUDY WITH MIDECAMYCIN—

SHUNKICHI BABA, JUN HONDO, KENJI WADA,
TSUTOMU HATANO, KANETAKA MURAI and HARUJI KINOSHITA
Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City University
Medical School and Related Hospitals

TOKUJI UNNO, HIROSHI YAJIMA and OSAMU YANAI
Department f Oto-rhino-laryngology, Asahikawa Medical College and Related Hospitals

KAZUO MIYANO and HIROUMI MARUYAMA
Department of Oto-rhino-laryngology, Aomori Prefectural Central Hospital

KAZUTOMO KAWAMOTO, TOMONORI TAKASAKA, SHIN-ICHI KOBAYASHI and RYO ONODERA
Department of Oto-rhino-laryngology, Tohoku University
School of Medicine and Related Hospitals

ICHIRO FURUUCHI, KOTARO BABA, KATSUHIRO SATO,
DAISUKE NAGAE, HIROKI HAYATA and TETSUO TAKEDA
Department of Oto-rhino-laryngology, Dokkyo University School of Medicine

JUNICHI SUZUKI and TETSUO ISHII
Department of Oto-rhino-laryngology, Teikyo University School of Medicine

SHIGEJI SAITO, HIROYUKI FUKUDA, SAKAE SAKURAI, KOSO NAKASHITA,
KAZUYUKI ASAOKA, JUNICHI OTSUKI, MANABU SATO, MASAMUNE KODA
and TADASHI KOBORI
Department of Oto-rhino-laryngology, Keio University
School of Medicine and Related Hospitals

YUTAKA SAKAMOTO and YOSHIO HONMURA
Department of Oto-rhino-laryngology, Kawasaki Municipal Hospital

KOICHI YAMASHITA and TAKEHISA SAITO
Department of Oto-rhino-laryngology, Kanazawa Medical University

ISAO TAKIMOTO, HIROMICHI ISHIGAMI and TAKAHIKO NOMURA
Department of Oto-rhino-laryngology, Aichi Medical University and Related Hospitals

TADAO SEKIYA and MOTOI OTSUKA
Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya National Hospital

OSAMU MIZUKOSHI and HITOSHI SAITO
Department of Oto-rhino-laryngology, Kyoto Prefectural University of Medicine

YOSHIAKI NAKAI, MASAO SUGIYAMA, KAZUHIKO GOTO and TOSHIHIRO OHASHI
Department of Oto-rhino-laryngology, Osaka City University Medical School

YASUO HARADA
Department of Oto-rhino-laryngology, Hiroshima University School of Medicine

MASARU OYAMA, TAKUO NOBORI, SHIGERU FURUTA and YUICHI KURONO
Department of Oto-rhino-laryngology, Kagoshima University
School of Medicine and Related Hospitals

A double-blind comparative study was designed to permit objective evaluation of the clinical efficacy and safety of 9, 3″-diacetyl-midecamycin (MOM; 600 mg potency/day, divided into three equal doses) in the treatment of cases of acute suppurative otitis media and acute exacerbation of chronic otitis media. Midecamycin (MDM; 1, 200 mg potency/day, t. i. d.) was employed as the comparative control drug, the results are described below.

1. Based on the criteria of the Evaluation Committee, the clinical efficacies of the two drugs were as follows. In the 107-patient group treated with MOM, the efficacy was excellent in 21 cases, good in 33 cases, fair in 24 cases and poor in 29 cases. The efficacy rate was thus 50.5%, In the 95-patient MDM administration group, there were 20 excellent cases, 25 good cases, 27 fair cases and 23 poor cases, resulting in an efficacy rate of 47.4%. There was no statistically significant difference between these efficacy rates, indicating that the results with these two drugs were equivalent.

2. Based on the criteria of the Evaluation Committee, the overall improvement, the bacteriological efficacy and the usefulness were evaluated for both of the administered drugs. Again, there were no significant differences between the results obtained with these two treatment regimens, and they were found to be approximately the same.

3. The MOM administration group showed a tendency for a lower incidence of side effects compared with the MDM administration group, i. e., 3.3% compared with 9.2%. The side effects seen with these two drugs were the same; that is, mild gastrointestinal symptoms, rash, etc.

Within the scope of the present study, MOM was concluded to be a drug having a high degree of safety.

On the basis of the above results, it was concluded that MOM is a safe and useful antibacterial agent which is able to provide approximately the same clinical efficacy as MDM, at only half the dosage level.