

化膿性中耳炎に対する AT-2266 と Pipemidic acid の薬効比較成績

馬場駿吉, 木下治二, 森 慶人
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

岩沢武彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

杉森久一

国立札幌病院耳鼻咽喉科

戸村卓爾

札幌鉄道病院耳鼻咽喉科

栗田二郎

聖母会天使病院耳鼻咽喉科

佐々木 亨

市立旭川病院耳鼻咽喉科

野村恭也, 川端五十鈴, 深谷 卓

東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室

黄川田 徹

松戸市立病院耳鼻咽喉科

田中 寛

鉄蕉会亀田総合病院耳鼻咽喉科

渡辺博紀

竹田総合病院耳鼻咽喉科

河村正三

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科教室

杉田麟也

同愛会病院耳鼻咽喉科

藤巻 豊

北習志野花輪病院耳鼻咽喉科

田中幹夫

聖母会聖母病院耳鼻咽喉科

和田昌士

東京労災病院耳鼻咽喉科

渡辺 洋

武谷病院耳鼻咽喉科

内田利男

江東病院耳鼻咽喉科

三宅浩郷, 坂井 真, 藤井一省, 新川 敦

東海大学医学部耳鼻咽喉科教室

河合 岸, 村井兼孝

一宮市民病院耳鼻咽喉科

月山昌夫

東海通信病院耳鼻咽喉科

丸尾 猛

昭和病院耳鼻咽喉科

和田健二

加茂病院耳鼻咽喉科

波多野 努

豊橋市民病院耳鼻咽喉科

松下 隆

名古屋市立城西病院耳鼻咽喉科

水越 治, 齊藤 等, 橋 正芳

京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室

西村武重, 齊藤 章, 日向美和

京都第一赤十字病院耳鼻咽喉科

大川和春, 中村明正

京都第二赤十字病院耳鼻咽喉科

只木信和, 三牧三郎, 中江 進

京都市立病院耳鼻咽喉科

竹之内 智

健康保険鞍馬口病院耳鼻咽喉科

松岡秀樹, 神谷勝久

社会保険神戸中央病院耳鼻咽喉科

小宮精一, 寺菌富朗

国立舞鶴病院耳鼻咽喉科

井上靖二

耳鼻咽喉科井上医院

安野友博

安野耳鼻咽喉科医院

松井隆史

松井耳鼻咽喉科医院

平山方哉, 山道 至, 吉岡儀子

松下病院耳鼻咽喉科

松永 亨, 石田 稔

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室

飯尾 明

大手前病院耳鼻咽喉科

田中悦子, 中原寛子

泉大津市立病院耳鼻咽喉科

大川内一郎

東大阪市立中央病院耳鼻咽喉科

酒井國男

関西労災病院耳鼻咽喉科

稲留欣一

瀬尾耳鼻科

林 治博

富田林病院耳鼻咽喉科

原田康夫, 夜陣紘治, 黒川道徳

広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

大山 勝, 勝田兼司, 福田勝則

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

柳井谷 巧

国立都城病院耳鼻咽喉科

清田隆二

県立北薩病院耳鼻咽喉科

橋本典子

肝属部医師会立病院耳鼻咽喉科

山本 誠

県立大島病院耳鼻咽喉科

大堀八洲一

市比野温泉病院耳鼻咽喉科

田中恒男

東京大学医学部保健管理学教室

出口浩一

東京総合臨床検査センター

急性化膿性中耳炎, 慢性化膿性中耳炎, 慢性化膿性中耳炎急性増悪症 330例に対する AT-2266 (AT) 1日600 mg (分3) と Pipemidic acid (PPA) 1日2,000 mg (分4) の有効性, 安全性ならびに有用性を二重盲検法により比較検討した。

本試験の臨床効果は, 主治医判定において慢性化膿性中耳炎急性増悪症の有効率が AT群56.1% (46/82), PPA 群41.3% (31/75)であり, AT 群の方がまさる傾向を示した ($P < 0.1$)。

委員会判定基準に基づく判定でも慢性化膿性中耳炎急性増悪症の有効率が AT 群で53.7% (44/82), PPA 群で37.3% (28/75) と AT 群に優れる傾向を示した ($P < 0.1$)。また, 菌群別臨床効果についてはグラム陽性菌検出例で AT 群 60.0%, PPA 群46.4%と AT 群がまさる傾向にあった ($P < 0.1$)。

細菌学的効果では AT 群の陰性化率54.3%, PPA 群のそれは 50.4%と有意差を認めなかったが, 慢性化膿性中耳炎急性増悪症における陰性化率では AT 群54.7%, PPA 群41.2%と AT 群がまさる傾向がみられた ($P < 0.1$)。

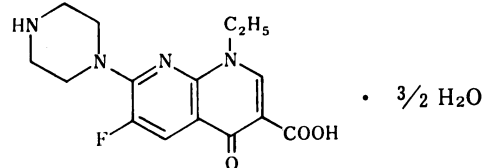
安全性についてみると, 副作用の発現した症例数は, AT 群159例中7例 4.4%, PPA 群162例中13例 8.0%であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

有用性判定では非常に満足と満足を合わせた満足率は, AT 群, PPA 群それぞれ55.9%, 50.7%であり, 有意差は認められなかった。

以上の結果より, AT-2266 は化膿性中耳炎に対し PPA のほぼ1/3量で PPA と同等ないしそれ以上の効果が期待できる有用性の高い薬剤と考えられる。

AT-2266 (以下 AT) は大日本製薬(株)で開発された新しい Pyridonecarboxylic acid 系の合成抗菌剤で Fig. 1 に示すとおり, naphthyridine 骨格の6位にフッ素, 7位に piperazine 環を有する sesquihydrate である。本剤はグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を示す広域合成抗菌剤で, その抗菌力はこの系統の薬剤の中では最も強い部類に属し, とりわけ動物における試験ですぐれた感染防禦効果を示すことが知られている¹⁾。本剤の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有効性は多施設協同研究²⁾において確認されており, その後の第31回

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid sesquihydrate

日本化学療法学会総会新薬シンポジウム (1983年6月, 大阪)³⁾ においても高く評価されている。

今回、われわれは本剤の化膿性中耳炎に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価するため化膿性中耳炎に汎用されている Pipemidic acid (以下 PPA) を対照薬とした二重盲検法による比較検討を実施したのでその成績について報告する。

I. 試験方法

1. 参加施設およびコントローラー

本試験の実施に際しては標記49施設が参加した。コントローラーは東京大学医学部保健管理学科田中恒男が担当し、AT と PPA の含量の正確性ならびに識別不能性の保証、薬剤の無作為割付け、key code の保管ならびに開封後のデータの不変性を保持するとともに集計、解析にあたった。

2. 対象疾患および患者条件

昭和57年11月より昭和58年6月の間に標記施設を訪れ、急性化膿性中耳炎、慢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15歳以上の成人患者を対象とした。なお、下記のいずれかに該当する患者はあらかじめ対象から除外した。

- 1) 耳漏 (中耳分泌物) のない患者
- 2) 妊婦および授乳中の患者
- 3) 薬剤アレルギーとくにピリドンカルボン酸系薬剤に対するアレルギーおよびその既往のある患者
- 4) 肝または腎機能障害のある患者
- 5) 急性乳様突起炎、急性錐体炎、仮性真珠腫を有する患者
- 6) 悪性腫瘍 (中耳) のある患者
- 7) 本剤投与直前の治療で AT または PPA のいずれかが使用された患者

3. 試験薬剤

被験薬剤: AT は1錠中に200 mg を含有する。

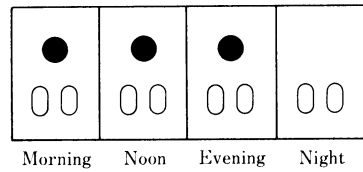
対照薬剤: PPA は1錠中に250 mg を含有する。

両薬剤は形状が異なるため、被験薬、対照薬のそれぞれに外観上全く識別不能なプラセボを作製し、コントローラーによりその分別不能性の保証を受け、その組合せにより盲検法の適格性を期した。すなわち AT 群では AT 実薬1錠、PPA プラセボ2錠を1包としたもの3包と PPA プラセボ2錠のみの1包、計4包を、PPA 群では PPA の実薬2錠、AT のプラセボ1錠を1包としたもの3包と PPA の実薬2錠のみの1包、計4包を1日分とした (Fig. 2)。両薬剤群とも1箱に7日分を取め AT-D 錠と記し1症例分とし、一連番号を付した。

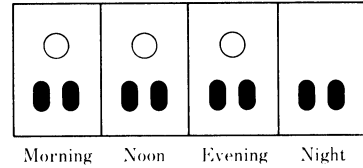
薬剤の割付けはコントローラーが無作為に行い、患者の受け取り順に薬剤番号の若いものから投与することとし

Fig. 2 Package of AT-D (AT or PPA)

AT Group



PPA Group



- AT (200mg) ● PPA (250mg)
- AT (placebo) ○ PPA (placebo)

た。

また、割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) に含量試験、崩壊試験、溶出試験などの製剤試験を依頼し、それらの基準に合致したものであることが証明された。

4. 投与方法

両薬剤の1日投与量は AT 600 mg (分3)、PPA 2,000 mg (分4) とし、毎食後および就寝前の4回に分けて経口投与した。薬剤の投与期間は原則として7日間連続投与とし、最短でも3日間は投与することとした。

5. 併用薬剤

試験薬剤投与中は、治療効果に直接影響を及ぼす薬剤 (他の抗菌剤、抗生物質、ステロイド剤、消炎鎮痛剤など) の併用は、治療上やむを得ず必要とされた場合以外には原則として行わないこととした。なおやむを得ずこれら薬剤を併用した場合には、その理由、薬剤名、用量および投与期間などを詳細に記載した。

6. 局所処置

抗菌剤、抗生物質、ステロイド剤の局所使用は行わないこととした。なお、鼓膜の穿刺または切開を行った場合はその旨を調査表に記載した。

7. 投与の中止および他の薬剤への変更

重篤な副作用および病状の増悪をきたした場合には投与を中止することとし、また投与途中で病状に改善がみ

られず他の薬剤に変更する場合でも最短3日間は投与することとした。いずれの場合も投与中止時に所定の検査を行い、中止理由および所見を調査表に記入し、その時点で効果判定を行った。

8. 症状・所見の観察

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。両側罹患の場合は重症側の所見を、また両側同程度の場合には右側所見を下記のごとく観察、記録した。

自覚症状

耳痛、耳閉塞感、難聴：高度(卅)、中等度(卅)、軽度(+), なし(-)

他覚症状

鼓室または鼓室粘膜発赤、膨隆・腫脹：高度(卅)、中等度(卅)、軽度(+), なし(-)

鼓膜穿孔：大(卅)、中(卅)、小(+), なし(-)

中耳分泌物量：多量(卅)、中等量(卅)、少量(+), なし(-)

中耳分泌物性状：膿性(卅)、粘膿性(卅)、粘性・漿液性(+), なし(-)

なお、体温は1日の最高体温を記録することとした。

9. 観察時期

自覚症状と他覚所見の観察時期は、可能な限り毎日とし、少なくとも投与開始日、投与3日目、7日目には観察、記録することとした。

10. 細菌学的検査

細菌学的検査は下記に従って行った。すなわち、投与開始前に中耳分泌物を滅菌綿棒にて採取し、輸送用培地(TCS ポーター)に接種した後、集中測定機関(東京総合臨床検査センター)に送付し、細菌の分離・同定およびATとPPAの最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。MICは日本化学療法学会標準法⁴⁾に従って測定した。なお、投与終了時に中耳分泌物を認めた場合も同様の検査を行った。また、各施設においても細菌の分離・同定を実施することとした。

評価には集中測定機関のデータを優先して採用することとしたが、輸送中の事故、その他で集中測定機関のデータが得られなかった場合は各施設の成績を採用することとした。

11. 臨床検査

臨床検査は投与開始前と投与終了時に可能な限り実施した。測定項目は赤血球数、白血球数、白血球分類、血小板数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、S-GOT、S-GPT、Al-p、BUN、血清クレアチニン、尿pH、尿蛋白、尿糖、CRPなどとした。

なお、臨床的に意味のある臨床検査値異常が認められた場合、その推移について観察し、因果関係などについて検討することとした。

12. 副作用

副作用に関しては、臨床的に副作用と認められる症状が発現した場合にはその症状、程度、発現の時期、投与中止の有無、経過および処置、薬剤との因果関係などをできる限り詳細に記録することとした。

13. 効果判定

1) 主治医判定

① 臨床効果判定

投与終了時に主治医が症状・所見の改善度を勘案して、著効、有効、やや有効および無効の4段階に判定した。

② 安全性

“副作用なし”、“副作用があったが投与継続”、“副作用で投与中止”の3段階で判定した。

③ 有用性判定

臨床効果および安全性を総合的に勘案して非常に満足、満足、どちらともいえない、不満、非常に不満の5段階で判定した。

2) 委員会判定

効果判定委員会は、名古屋市立大学 馬場駿吉、順天堂大学 河村正三、京都府立医科大学 水越 治、札幌通信病院 岩沢武彦、東京大学 田中恒男により構成し、これに細菌学的検査を担当した東京総合臨床検査センター 出口浩一の参加を得た。この委員会において Table 1 の判定基準により3日目、7日目における全般改善度を著明改善、改善、やや改善、不変の4段階に、また総合臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。細菌学的効果判定については、Table 2 の基準により陰性化、一部消失、菌交代、不変の4段階に判定した。

14. 開 鍵

試験終了後調査表を回収し、全症例の記載内容を確認した後、判定委員会において除外および脱落の判定、解析法などについて協議した。そのうえで各施設代表者の参加のもとに症例を固定し、コントローラーにより Key code が開封された。

15. 解 析

データの解析にはノンパラメトリック法を用い、順序尺度については Wilcoxon の順位和検定、定性値に関しては χ^2 検定あるいは Fisher の直接確率検定を用いた。

危険率は両側危険率を採用し、有意水準5%(*), 1%(**)を採用した。なお、解析結果表中のNSは有意差なしを示す。

Table 1 Criteria for efficacy evaluation

- 1) Evaluation should be made on day 3 and 7 (at the end of the study) after initiation of treatment.
- 2) Parameters evaluated for acute and chronic suppurative otitis media are as follows. The severity of each parameter is rated on the rating scale shown in parentheses.

[Acute]

Otalgia: $\text{+++} \rightarrow \text{++} (2), + (1), - (0)$.

Feeling of ear obstruction: $\text{+++} \rightarrow \text{++} (2), + (1), - (0)$

Redness of tympanic membrane and/or mucosa of tympanic cavity: $\text{+++} (3), \text{++} (2), + (1), - (0)$

Volume of otorrhea: $\text{+++} (3), \text{++} (2), + (1), - (0)$

[Chronic]

Feeling of ear obstruction: $\text{+++} \rightarrow \text{++} (2), + (1), - (0)$

Redness of tympanic membrane and/or mucosa of tympanic cavity: $\text{+++} (3), \text{++} (2), + (1), - (0)$

Volume of otorrhea: $\text{+++} (3), \text{++} (2), + (1), - (0)$

Property of otorrhea: $\text{+++} (3), \text{++} (2), + (1), - (0)$

- 3) The rate of improvement on day 3 or 7 (at the end of the study) is calculated according to the following equations applying the differences between scores on day 0 of treatment and on day 3 or 7 (at the end of the study) after initiation of treatment.

[Acute]

Sum of difference scores for otalgia, feeling of ear obstruction and redness of tympanic membrane

$$\frac{\text{Number of positive parameters} + \text{Difference score for volume of otorrhea}}{4}$$

[Chronic]

Sum of difference scores for feeling of ear obstruction, redness of tympanic membrane and mucosa of tympanic cavity, and property of otorrhea

$$\frac{\text{Number of positive parameters} + \text{Difference score for volume of otorrhea}}{4}$$

- 4) The improvement rate on day 3 or 7 after initiation of treatment is assessed as follows (Acute and chronic otitis media are evaluated in the same manner.).

Points	Improvement rate	
4 or more	Marked improvement	I
3 to less than 4	Improvement	II
1 to less than 3	Slight improvement	III
Less than 1	No improvement	IV

- 5) Final overall improvement is assessed on the basis of assessments on day 3 and 7 as follows (Acute and chronic otitis media are evaluated in the same manner.).

Improvement rate on day 7 after initiation of treatment	Improvement rate on day 3 after initiation of treatment			
	I	II	III	IV
	I	Excellent		
II			Good	
III			Fair	
IV			Poor	

[Note]

- i) If all symptoms evaluated have disappeared on day 7 after initiation of treatment, the result is rated excellent.
- ii) It otorrhea has disappeared on day 7 after initiation of treatment the result is rated good regardless of the presence of other symptoms to be evaluated.

II. 試験成績

1. 対象症例の検討

1) 総投与症例とその内訳

総投与症例は Table 3 に示したとおり、330例 (AT 群162例, PPA 群 168例) であった。このうち除外症例27例 (AT 群9例, PPA 群18例), 脱落症例21例 (AT 群10例, PPA 群11例) を除いた282例 (AT 群143例, PPA 群139例) について効果判定を行ったが、投与3日目のみの来院でその後来院しなかったり、来院しても所

定の期日に来院しなかった9例 (AT 群2例, PPA 群7例) については自・他覚所見の改善度、全般改善度の判定にのみ採用した。したがって効果判定 (主治医判定, 委員会判定) がなされた症例は273例 (AT 群141例, PPA 群132例) であった。有用性は効果判定例のほか、副作用で中止した7例 (AT 群2例, PPA 群5例) を加えた280例 (AT 群143例, PPA 群137例) について検討した。

なお、安全性については総投与例数330例 (AT 群162

Table 2 Criteria for bacteriological evaluation

Eliminated		Replaced		Partly eliminated		Unchanged	
A	→ (-)	A	→ B → B + C → B + C + D			A	→ A → A + B
A + B	→ (-)	A + B	→ C + D	A + B	→ A → A + C	A + B	→ A + B → A + B + C
A + B + C	→ (-)			A + B + C	→ A + B	A + B + C	→ A + B + C
A + B + C + D	→ (-)			A + B + C + D	→ A + B → A + B + C → A + B + D	A + B + C + D	→ A + B + C + D

Table 3 Patients studied

	AT	PPA	Total	Statistical analysis
Total No. of cases	162	168	330	—
No. of cases excluded	9	18	27	N. S.
No. of cases dropped out	10	11	21	
No. of cases evaluated for clinical efficacy	141(2)	132(7)	273(9)	
No. of cases evaluated for utility	143	137	280	N. S.
No. of cases evaluated for safety	159	162	321	N. S.

(): No. of cases evaluated partially for clinical efficacy

例, PPA 群168例)のうち初診後再来しなかった9例(AT 群3例, PPA 群6例)を除外した321例(AT 群159例, PPA 群162例)で検討した。

2) 除外・脱落理由

試験実施要綱に合致しない除外27例(AT 群9例, PPA 群18例)および脱落扱いとした21例(AT 群10例, PPA 群11例)につきその理由を Table 4, 5 に示した。除外症例の内訳は, 小児例(11歳)1例(PPA 群), 対象外疾患(滲出性中耳炎)2例(PPA 群), 投与前菌陰性例11例(AT 群5例, PPA 群6例), 本試験開始直前 PPA 投与例1例(PPA 群), 投与前菌不明例2例(AT 群1例, PPA 群1例), Yeast like organism または *B. subtilis* 検出例7例(AT 群2例, PPA 群5例), 中耳仮性真珠腫例2例(AT 群1例, PPA 群1例)および術後再発例1例(PPA 群)であった。

Table 4 Reason for exclusion

Reason	AT	PPA	Statistical analysis
Patients aged less than 15y.o.		1	N. S.
Disease out of the object		2	
Bacteria negative before treatment	5	6	
Administration of PPA just before treatment		1	
Unknown of the causative organisms	1	1	
Single infection due to YLO or <i>B. subtilis</i>	2	5	
Patients with cholesteatoma	1	1	
Patients recurred after operation		1	

Table 5 Reason for drop out

Reason	AT	PPA	Statistical analysis
Discontinuation due to side effect	1	2	N. S.
No second visit	3	5	
Examination at a later date	2	2	
Violating of combined drug	2		
Drug was not administered according to the schedule	2	2	

Table 6 Background characteristics (1)

Item	Category	AT	PPA	Statistical analysis
Sex	Male	74	64 (5)	N. S.
	Female	67 (2)	68 (2)	
Age	16 ~ 19	3	4 (1)	N. S.
	20 ~ 29	20 (1)	14 (2)	
	30 ~ 39	36	32	
	40 ~ 49	25 (1)	28 (2)	
	50 ~ 59	31	26 (2)	
	60 ~ 69	16	20	
	70 ~ 79	8	7	
80 ~ 89	2	1		
In-Out Patients	In patients	3	4	N. S.
	Out patients	138 (2)	128 (7)	
Diagnosis	Acute otitis media	29	36 (2)	N. S.
	Chronic otitis media (acute exacerbation)	82 (1)	75 (4)	
	Chronic otitis media	30 (1)	21 (1)	
Severity	Mild	22	16 (1)	N. S.
	Moderate	104 (2)	104 (5)	
	Severe	15	12 (1)	
Site	Right	68	56 (4)	N. S.
	Left	62	66 (3)	
	Bilateral	11 (2)	10	
Drug allergy	No	140 (1)	132 (7)	N. S.
	Yes	1 (1)	0	
Combined drugs	No	139 (2)	130 (7)	N. S.
	Yes	2	2	
Surgical treatment	No	133 (2)	119 (6)	N. S.
	Yes	8	13 (1)	
Complication	No	128 (2)	120 (5)	N. S.
	Yes	13	12 (2)	
Other antibiotics used before treatment	No	124 (1)	123 (7)	N. S.
	Yes	17 (1)	9	
Type of infection	Single	106 (1)	88 (7)	N. S.
	Mixed	35 (1)	44	
Pattern of Organisms	GPC	85 (1)	69 (6)	N. S.
	GNR	21	18 (1)	
	Anaerobes	0	1	
	GPC+GPC	5	5	
	GPC+GNR	15	19	
	GPC+Anaerobes	0	1	
	GPC+Other	0	1	
	GNR+GNR	11	10	
	GNR+Anaerobes	3 (1)	8	
	GNR+Other	1	0	

(): No. of cases evaluated partially for clinical efficacy

Table 7 Background characteristics (2)

Item	Category	AT	PPA	Statistical analysis
Otalgia	≡	4	11	N. S.
	≡	17	18 (1)	
	+	33 (1)	28 (1)	
	-	87 (1)	75 (5)	
Feeling of ear obstruction	≡	18	16 (1)	N. S.
	≡	44 (1)	43 (3)	
	+	53	47 (2)	
	-	26 (1)	26 (1)	
Hardness of hearing	≡	27	17 (2)	N. S.
	≡	58	49 (4)	
	+	42 (2)	50	
	-	14	14 (1)	
	Unknown	0	2	
Redness of tympanic membrane and/or mucosa of tympanic cavity	≡	33	25	N. S.
	≡	59 (1)	61 (5)	
	+	39 (1)	33 (2)	
	-	10	13	
Swelling of mucosa of tympanic cavity	≡	17	16	N. S.
	≡	47 (1)	35 (2)	
	+	45 (1)	46 (5)	
	-	32	34	
	Unknown	0	1	
Perforation of tympanic membrane	≡	13	9	$Z_0=3.480$ ** $\chi^2=10.606$ *
	≡	68 (1)	39 (3)	
	+	45 (1)	57 (2)	
	-	15	27 (2)	
Volume of otorrhea	≡	38 (1)	28 (3)	N. S.
	≡	75 (1)	81 (3)	
	+	28	23 (1)	
Property of otorrhea	≡	48	48 (2)	N. S.
	≡	80 (2)	66 (4)	
	+	13	18 (1)	

(): No. of cases evaluated partially for clinical efficacy

脱落症例の内訳は、副作用発現のため中止した3例(AT群1例, PPA群2例), 初診後来院しなかった8例(AT群3例, PPA群5例), 所定の判定日以降に来院した4例(AT群2例, PPA群2例), 消炎鎮痛剤, 抗生剤併用例2例(AT群)および服薬規定違反の4例(AT群2例, PPA群2例)であった。

3) 背景因子

解析対象とした273例および部分採用9例の患者特性をTable 6, 7に示した。性別, 年齢, 入院・外来, 診断名, 重症度, 罹患部位, 薬剤アレルギー既往の有無, 併用薬の有無, 外科的処置の有無, 合併症の有無, 投与直前の化学療法剤の有無, 感染形態, 検出菌群, 自・他覚所見の程度について解析した。その結果, 鼓膜穿孔の程度においてAT群に重症例が有意に多かった($P<0.01$)

以外、他の背景因子には両群間に有意差を認めなかった。

また、投与前の検出菌については Table 8 に示したとおり、延378株(AT 群188株, PPA 群190株)で、その内訳はグラム陽性菌 219株 (AT 群112株, PPA 群107株)、グラム陰性菌142株 (AT 群70株, PPA 群72株)、その他15株であった。高頻度に検出された菌株は、グラム陽性菌では *S. aureus* 133株, *S. epidermidis* 42株, グラム陰性菌では *P. aeruginosa* 48株, *P. mirabilis* 20株, *P. inconstans* 19株であった。これらの検出菌種類の頻度について両群間に有意差は認められなかった。

4) 検出菌の感受性分布

中耳分泌物より検出された菌株に対する AT と PPA の MIC は、AT 投与群188株中177株, PPA 投与群190株中186株について測定されたが、Fig. 3 に示したとおり AT 投与群および PPA 投与群それぞれから分離された菌株における AT の MIC 分布の間に、また、AT 投与群および PPA 投与群それぞれから分離された菌株における PPA の MIC 分布の間にはともに有意差は認められなかった。

次に検出頻度の高かった菌株における両剤の MIC 分布は Table 9 に示したごとく、*S. aureus* では AT の MIC が 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ を示す株が高頻度に認められたのに対し、PPA の MIC は 25~50 $\mu\text{g/ml}$ を示す株が多く、AT が PPA より 4 管程度優れた抗菌力を示した。*S. epidermidis* に対する AT の MIC は大多数が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の良好な感受性を示したが、PPA の MIC は 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ を示す株がほとんどであった。*P. aeruginosa* に対する成績では AT の MIC は、大半が 0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布したが、PPA の MIC は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の低感受性を示す株が48株中17株を占めた。

P. mirabilis では AT の MIC はすべてが 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったのに対し、PPA の MIC は 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、*P. inconstans* では AT の MIC は大半が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、いずれも PPA より 3~4 管程度優れていた。

2. 効果判定成績

1) 主治医判定

主治医により判定された AT 群141例, PPA 群132例の臨床効果は Table 10 に示したとおり、AT 群では141例中著効34例、有効45例、やや有効27例、無効35例、PPA 群では著効35例、有効30例、やや有効27例、無効40例で、有効率は AT 群で56.0%、PPA 群で49.2%と AT 群の方が高かったが有意差は認められなかった。こ

Table 8 Organism isolated from otorrhea before treatment

Organism	AT	PPA	Statistical analysis
<i>S. aureus</i>	67	62(4)	N. S.
<i>S. epidermidis</i>	21(1)	19(1)	
<i>Streptococcus</i> sp.	1		
<i>S. faecalis</i>	2	2	
<i>S. pyogenes</i>	8	1	
<i>S. pneumoniae</i>	2	5(1)	
<i>S. salivarius</i>		1	
<i>S. avium</i>		1	
<i>S. sungius</i>		1	
<i>Micrococcus</i> sp.	1	1	
<i>M. luteus</i>	1	2	
<i>M. roseus</i>		1	
<i>Corynebacterium</i> sp.	8	5	
<i>Citrobacter</i> sp.	1		
<i>C. freundii</i>	1		
<i>K. pneumoniae</i>	5	5(1)	
<i>E. cloacae</i>	1	5	
<i>S. marcescens</i>	1	3	
<i>P. mirabilis</i>	8(1)	11	
<i>P. inconstans</i>	11	8	
<i>P. vulgaris</i>	1	2	
<i>P. morgani</i>	1	4	
<i>P. rettgeri</i>	1		
<i>P. stuartii</i>		1	
<i>Pseudomonas</i> sp.	1		
<i>P. aeruginosa</i>	24	24	
<i>P. maltophilia</i>	2	1	
<i>P. cepacia</i>	2		
<i>P. putida</i>	4	3	
<i>P. stutzeri</i>	1		
<i>H. influenzae</i>	1		
<i>M. osloensis</i>		1	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	2	
<i>A. xylosoxydans</i>		1	
<i>A. radiobacter</i>	2		
<i>P. assacharolyticus</i>	1	1	
<i>P. prevotii</i>		3	
<i>P. magnas</i>		2	
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	(1)	1	
<i>P. intermedius</i>		2	
<i>P. anaerobius</i>		1	
<i>P. granulosum</i>	1		
<i>B. melaninogenicus</i>	1(1)		
<i>Aspergillus</i>		1	
<i>Candida</i>	1		
Total	184(4)	183(7)	

(): No. of cases evaluated partially for clinical efficacy

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates



MIC (μg/ml) of	Treatment group	< 0.1	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	< 100	Unknown	Total	Statistical analysis
AT	AT ●	5 2.8	7 6.8	9 11.9	28 27.7	45 53.1	37 74.0	6 77.4	4 79.7	17 89.3	6 92.7	7 96.6	6 100		11	188	N.S.
	PPA ○	4 2.2	6 5.4	16 14.0	34 32.3	53 60.8	26 74.7	9 79.6	4 81.7	12 88.2	12 94.6	7 96.4	2 99.5	1 100	4	190	
PPA	AT ▲	1 0.6				4 2.8	14 10.7	5 13.6	6 16.9	29 33.3	24 46.9	44 71.8	15 80.2	35 100	11	188	N.S.
	PPA △					1 0.5	18 10.2	16 18.8	9 23.7	22 35.5	28 50.5	40 72.0	20 82.8	32 100	4	190	

Table 9 Sensitivity distribution of clinical isolates

Organism	Drug	M I C (μg/ml)												Total		
		<0.1	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		>100	
<i>S. aureus</i>	AT					4	65	48	1	2	11					131
	PPA										2	24	72	22	11	131
<i>S. epidermidis</i>	AT			2	26	7	3	2								40
	PPA								1	19	13	6	1			40
<i>P. aeruginosa</i>	AT			3	12	19	5	4	1	3	1					48
	PPA								6	25	11	2	3	1		48
<i>P. mirabilis</i>	AT	4	7	6	2											19
	PPA						2	12	5							19
<i>P. inconstans</i>	AT	4	3	4	3	2	2	1								19
	PPA	1					2	7	5	1	3					19

Inoculum size 10⁶ cells/ml

れを患者背景因子で層別解析してみると、慢性の急性増悪例でAT群が PPA 群よりまさる傾向(P<0.1)を示したが、その他の項目では両群間に有意差は認められな

った。

2) 委員会判定

前記判定基準に従い、委員会で判定した結果を Table 11

Table 10 Clinical effectiveness evaluated by physicians

		Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Ratio (%)*	Statistical analysis	
All cases	AT		34 (24.1%)	45 (31.9%)	27 (19.1%)	35 (24.8%)	141	56.0	N. S.	
	PPA		35 (26.5%)	30 (22.7%)	27 (20.5%)	40 (30.3%)	132	49.2		
Diagnosis	Acute otitis media	AT	11	10	1	7	29	72.4	N. S.	
		PPA	17	12	2	5	36	80.6		
	Chronic otitis media (acute exacerbation)	AT	18	28	19	17	82	56.1	"Excell." + "Good" $\chi^2=2.852, P<0.10$	
		PPA	16	15	21	23	75	41.3		
	Chronic otitis media	AT	5	7	7	11	30	40.0	N. S.	
		PPA	2	3	4	12	21	23.8		
Complication	No	AT	32	38	23	35	128	54.7	N. S.	
		PPA	31	28	24	37	120	49.2		
	Yes	AT	2	7	4	0	13	69.2	N. S.	
		PPA	4	2	3	3	12	50.0		
Severity	Mild	AT	6	9	3	4	22	68.2	N. S.	
		PPA	6	5	0	5	16	68.8		
	Moderate	AT	26	33	20	25	104	56.7	N. S.	
		PPA	26	24	23	31	104	48.1		
	Severe	AT	2	3	4	6	15	33.3	N. S.	
		PPA	3	1	4	4	12	33.3		
Surgical treatment	No	AT	29	44	26	34	133	54.9	N. S.	
		PPA	28	27	25	39	119	46.2		
	Yes	AT	5	1	1	1	8	75.0	N. S.	
		PPA	7	3	2	1	13	76.9		
Type of infection	Single	GPC	AT	26	27	16	16	85	62.4	N. S.
			PPA	19	16	14	20	69	50.7	
	GNR	AT	3	6	4	8	21	42.9	N. S.	
		PPA	5	2	6	5	18	38.9		
	Anaerobes	AT	0	0	0	0	0	—	—	
		PPA	0	1	0	0	1	100.0		
	Mixed	AT	5	12	7	11	35	48.6	N. S.	
		PPA	11	11	7	15	44	50.0		

* $\frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{Evaluated patients}} \times 100$

Table 11 Clinical effectiveness evaluated by committee members

	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Ratio (%)*	Statistical analysis		
All cases	AT	43 (30.5%)	29 (20.6%)	44 (31.2%)	25 (17.7%)	141	51.1	N. S.		
	PPA	42 (31.8%)	21 (15.9%)	35 (26.5%)	34 (25.8%)	132	47.7			
Diagnosis	Acute otitis media	AT	14	6	5	4	29	69.0	N. S.	
		PPA	20	10	1	5	36	83.3		
	Chronic otitis media (acute exacerbation)	AT	26	18	26	12	82	53.7	$Z_0=1.926, P<0.10$ "Excell." + "Good" $\chi^2=3.573, P<0.10$	
		PPA	19	9	28	19	75	37.3		
	Chronic otitis media	AT	3	5	13	9	30	26.7	N. S.	
		PPA	3	2	6	10	21	23.8		
Complication	No	AT	40	26	39	23	128	51.6	N. S.	
		PPA	38	20	31	31	120	48.3		
	Yes	AT	3	3	5	2	13	46.2	N. S.	
		PPA	4	1	4	3	12	41.7		
Severity	Mild	AT	8	4	4	6	22	54.5	N. S.	
		PPA	10	0	0	6	16	62.5		
	Moderate	AT	34	24	31	15	104	55.8	N. S.	
		PPA	29	21	29	25	104	48.1		
	Severe	AT	1	1	9	4	15	13.3	N. S.	
		PPA	3	0	6	3	12	25.0		
Surgical treatment	No	AT	38	28	43	24	133	49.6	N. S.	
		PPA	34	18	33	34	119	43.7		
	Yes	AT	5	1	1	1	8	75.0	N. S.	
		PPA	8	3	2	0	13	84.6		
Type of infection	Single	GPC	AT	32	19	25	9	85	60.0	$Z_0=1.884, P<0.10$
			PPA	21	11	20	17	69	46.4	
	GNR	AT	3	5	7	6	21	38.1	N. S.	
		PPA	5	3	6	4	18	44.4		
	Anaerobes	AT						—	—	
		PPA		1			1	100.0		
Mixed	AT	8	5	12	10	35	37.1	N. S.		
	PPA	16	6	9	13	44	50.0			

* $\frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{Evaluated patients}} \times 100$

に示した。AT 群では141例中著効43例、有効29例、や
や有効44例、無効25例、PPA 群では132例中著効42例、
有効21例、やや有効35例、無効34例であり、有効率は
AT 群で51.1%、PPA 群で47.7%と AT 群の方が高か
ったが、両群間に有意差は認められなかった。背景因子
による層別解析では、慢性的急性増悪例で AT 群がま
さる傾向($P < 0.10$)にあり、また、グラム陽性菌の単
独感染に対し、AT 群は60.0%の有効率を示し、PPA 群
の46.4%に比しまさる傾向($P < 0.1$)にあったが、そ
他の項目では両群間に有意差は認められなかった。

3) 細菌学的効果

細菌学的効果を判定し得た症例について両薬剤群間
で比較した成績を Table 12 に示した。

全例についてみると、AT 群の菌陰性化率は127例中
69例54.3%であり、PPA 群のそれは121例中61例50.4
%であり、AT 群の方がやや高率であったが両群間に有
意差は認められなかった。背景因子による層別解析では、
慢性的急性増悪例における AT 群の菌陰性化率54.7%、
PPA 群のそれは41.2%であり、AT 群が PPA 群に比
べまさる傾向を示した($P < 0.10$)。感染形態別にみると、
グラム陽性菌単独感染例における菌陰性化率は、AT 群が
65.3%、PPA 群52.5%、グラム陰性菌単独感染例では
AT 群38.9%、PPA 群43.8%、また混合感染例の菌陰
性化率はそれぞれ38.2%、48.8%であり、両群間に有意差
は認められなかった。

なお、混合感染例も含め菌種別に消失率をみると、
Table 13 に示したとおり、いずれの検出菌についても
両群間に有意差は認められなかった。

4) 有用性判定

有用性の判定は臨床効果と副作用を考慮して5段階に
主治医が判定したが、この判定には臨床効果判定例に副
作用の発現で投与を中止した症例を加えた280例(AT 群
143例、PPA 群136例)を採用した。その成績を Table
14に示す。AT 群では143例中非常に満足31例、満足49
例、PPA 群ではそれぞれ30例、39例であり、満足率は
AT 群で55.9%、PPA 群で50.7%と AT 群の方が高か
ったが両群間に有意差は認められなかった。また、背景
因子で層別した場合、いずれの項目においても両群間に
有意差は認められなかった。

5) 自・他覚所見改善度

耳痛、耳閉塞感、難聴、鼓膜または鼓室粘膜炎の発赤、
鼓室粘膜炎の腫脹、鼓膜の穿孔、中耳分泌物量、分泌性
状の改善度について検討した成績を Table 15 に示す。

耳痛の3日目の改善度で AT 群が PPA 群に比し、ま
さる傾向を示した ($P < 0.10$) 以外は両群間に有意差は

Table 12 Bacteriological effect

Diagnosis	Type of infection	Drug	Eliminated	Replaced	Partly eliminated	Unchanged	Unknown	Total	Eliminated (%)	Eliminated + Replaced (%)	Statistical analysis
Diagnosis	Single	All cases	AT	6	6	46	14	141	54.3	59.1	N. S.
			PPA	4	5	51	11	132	50.4	53.7	
		Acute otitis media	AT	0	0	8	2	29	70.4	70.4	N. S.
			PPA	0	0	5	1	36	85.7	85.7	
		Chronic otitis media (acute exacerbation)	AT	3	3	27	7	82	54.7	58.7	$Z_0 = 1.797, P < 0.10$
			PPA	2	2	35	7	75	41.2	44.1	
	Chronic otitis media	AT	3	3	11	5	30	36.0	48.0	N. S.	
		PPA	2	2	11	3	21	16.7	27.8		
	GPC	AT	1	1	25	10	85	65.3	66.7	N. S.	
		PPA	2	2	27	8	69	52.5	55.7		
	GNR	AT	4	4	7	3	21	38.9	61.1	N. S.	
		PPA	1	1	8	2	18	43.8	50.0		
Anaerobes	AT	0	0	0	0	0	—	—	—		
	PPA	0	0	0	0	1	100.0	100.0			
Mixed	AT	1	1	14	1	35	38.2	41.2	N. S.		
	PPA	1	1	16	1	44	48.8	51.2			

Table 13 Bacteriological response

Organism	Drug	Eradicated (%)	Persisted	Unknown	Statistical analysis
<i>S. aureus</i>	AT	30 (50.8)	29	8	N. S.
	PPA	30 (53.6)	26	6	
<i>S. epidermidis</i>	AT	16 (84.2)	3	2	N. S.
	PPA	12 (66.7)	6	1	
<i>S. faecalis</i>	AT	1 (50.0)	1	0	N. S.
	PPA	1 (50.0)	1	0	
<i>S. pyogenes</i>	AT	4 (50.0)	4	0	N. S.
	PPA	1 (100.0)	0	0	
<i>S. pneumoniae</i>	AT	2 (100.0)	0	0	N. S.
	PPA	3 (75.0)	1	1	
Other gram positive ^c	AT	7 (63.6)	4	0	N. S.
	PPA	11 (91.7)	1	0	
<i>K. pneumoniae</i>	AT	2 (40.0)	3	0	N. S.
	PPA	4 (80.0)	1	0	
<i>P. mirabilis</i>	AT	7 (87.5)	1	0	N. S.
	PPA	6 (54.5)	5	0	
Indole(+) <i>Proteus</i>	AT	6 (50.0)	6	2	N. S.
	PPA	3 (21.4)	11	1	
<i>Pseudomonas</i> sp.	AT	2 (20.0)	8	0	N. S.
	PPA	1 (50.0)	2	1	
<i>P. aeruginosa</i>	AT	10 (47.6)	11	3	N. S.
	PPA	9 (39.1)	14	1	
Other gram negative	AT	7 (87.5)	1	0	N. S.
	PPA	10 (90.9)	1	1	
Anaerobes	AT	2 (50.0)	1	0	N. S.
	PPA	4 (66.7)	6	0	
Others	AT	1 (100.0)	0	0	—
	PPA	1 (100.0)	0	0	
Total	AT	97 (57.4)	72	15	N. S.
	PPA	96 (56.1)	75	12	

認められなかった。

6) 全般改善度

委員会により取り決められた前記判定基準の全般改善度は Table 16 に示すとおりであり、3日目における著明改善と改善を合わせた改善率は AT 群で14.7%、PPA 群で14.4%、7日目のそれは AT 群39.7%、PPA 群37.9%と両群間に有意差は認められなかった。

7) 安全性

安全性に関しては、321例(AT 群159例、PPA 群162例)について判定された。

成績は Table 17 に示すとおりであり、副作用の発現した例は AT 群7例4.4%、PPA 群13例8.0%で、うち投与中止を余儀なくされた例は AT 群2例1.3%、PPA 群7例4.3%と PPA 群に若干高率であったが、両群間

Table 14 Utility

		Drug	Markedly satisfacto- ry	Satisfa- ctory	Undeter- mined	Unsatis- factory	Defini- tely Unsuti- factory	Total	Un- known	Ratio* (%)	Statistical analysis	
All cases		AT	31 (21.7)	49 (34.3)	30 (21.0)	30 (21.0)	3 (2.1)	143		55.9	N. S.	
		PPA	30 (22.1)	39 (28.7)	29 (21.3)	34 (25.0)	4 (2.9)	136	1	50.7		
Diagnosis	Acute otitis media	AT	9	12	1	6	1	29		72.4	N. S.	
		PPA	16	13	2	5	0	36		80.6		
	Chronic otitis media (acute exacerbation)	AT	19	28	20	15	1	83		56.6	N. S.	
		PPA	14	21	20	20	3	78		44.9		
Chronic otitis media	AT	3	9	9	9	1	31		38.7	N. S.		
	PPA	0	5	7	9	1	22	1	22.7			
Complication	No	AT	29	43	26	28	3	129		55.8	N. S.	
		PPA	27	36	25	30	4	122	1	51.6		
	Yes	AT	2	6	4	2	0	14		57.1	N. S.	
		PPA	3	3	4	4	0	14		42.9		
Severity	Mild	AT	6	8	6	2	0	22		63.6	N. S.	
		PPA	5	6	1	5	0	17		64.7		
	Moderate	AT	23	38	21	23	1	106		57.5	N. S.	
		PPA	23	31	24	26	3	107	1	50.5		
	Sever	AT	2	3	3	5	2	15		33.3	N. S.	
		PPA	2	2	4	3	1	12		33.3		
Surgical treatment	No	AT	27	47	27	29	3	135		54.8	N. S.	
		PPA	24	35	27	33	4	123	1	48.0		
	Yes	AT	4	2	1	1	0	8		75.0	N. S.	
		PPA	6	4	2	1	0	13		76.9		
Type of infection	Single	GPC	AT	23	31	17	14	1	86		62.8	N. S.
			PPA	17	21	13	19	1	71	1	53.5	
	GNR	AT	4	5	5	6	1	21		42.9	N. S.	
		PPA	4	4	6	4	1	19		42.1		
	Anaerobes	AT	0	0	0	0	0	0		—	—	
		PPA	0	1	0	0	0	1		100		
Mixed	AT	4	13	8	10	1	36		47.2	N. S.		
	PPA	9	13	9	11	2	44		50.0			

$$* \frac{\text{Markedly satisfactory} + \text{satisfactory}}{\text{Evaluated patients}} \times 100$$

Table 15 Degree of improvement of symptoms

Symptoms		Drug	Disappear	improve	Unchange	Aggravate	Total	Statistical analysis
Otalgia	Day 3	AT PPA	32 29	11 16	13 15	1 2	57 62	N. S. $Z_0=1.786, P<0.10,$ $P_0=0.090$
	Day 7	AT PPA	49 (89.1) 46 (76.7)	3 6	3 6	0 2	55 60	
Feeling of ear obstruction	Day 3	AT PPA	19 21	34 27	63 64	0 1	116 113	N. S. N. S.
	Day 7	AT PPA	55 56	18 15	42 34	0 2	115 118	
Hardness of hearing	Day 3	AT PPA	10 13	25 14	94 95	0 0	129 122	N. S. N. S.
	Day 7	AT PPA	25 27	22 13	80 76	0 0	127 116	
Redness of tympanic membrane and/or mucosa of tympanic cavity	Day 3	AT PPA	20 13	49 48	64 62	0 3	133 126	N. S. N. S.
	Day 7	AT PPA	53 50	41 33	37 32	0 4	131 119	
Swelling of mucosa of tympanic cavity	Day 3	AT PPA	20 20	33 24	58 59	0 2	111 105	N. S. N. S.
	Day 7	AT PPA	50 44	26 16	33 35	1 4	110 99	
Perforation of tympanic membrane	Day 3	AT PPA	6 11	5 3	117 96	2 4	130 114	N. S. N. S.
	Day 7	AT PPA	17 19	8 3	101 82	1 2	127 106	
Volume of otorrhea	Day 3	AT PPA	26 26	64 50	51 58	2 5	143 139	N. S. N. S.
	Day 7	AT PPA	67 59	42 36	29 33	3 4	141 132	
Property of otorrhea	Day 3	AT PPA	26 26	51 42	65 68	1 3	143 139	N. S. N. S.
	Day 7	AT PPA	67 59	35 31	39 40	0 2	141 132	

Table 16 Global improvement rating

	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Ratio (%)	Statistical analysis
Day 3	AT	4	17	73	49	143	14.7	N. S.
	PPA	8	12	62	57	139	14.4	
Day 7	AT	23	33	60	25	141	39.7	N. S.
	PPA	23	27	48	34	132	37.9	

Table 17 Overall safety rating

Drug	Cases without side effect	Cases with side effect		Total	Statistical analysis
		continued	discontinued		
AT	152 (95.6%)	5 (3.1%)	2 (1.3%)	159	N. S.
PPA	149 (92.0%)	6 (3.7%)	7 (4.3%)	162	

に有意差は認められなかった。

副作用の内訳は Table 18 に示すごとく、大部分が消化器症状で、いずれも軽度の例が多く、投与中止または服用途中で消失した。

8) 臨床検査

臨床検査値の異常については Table 19 に示すごとく、主治医が関係あるかもしれないとしたものは AT 群では好酸球が 2% から 12% に増加した 1 例、血小板数が 162,000 から 97,000 に減少した 1 例、GPT が 41 から 55 に増加した 1 例の計 3 例に、PPA 群では白血球数が 3,600 から 2,900 に減少した 1 例と白血球数が 4,500 から 3,700 に減少し、好中球が 56% から 61% に増加した 1 例の計 2 例 3 件にみられたが、両群間に有意差は認められなかった。

III. 考 察

Pyridonecarboxylic acid 系の新合成経口抗菌剤 AT-2266 に関しては、すでにその基礎的特徴が種々明らかにされて来ているが、なかでも抗菌範囲の面でグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を発揮する広域性の抗菌剤である点が注目される点である。

その臨床応用についても各科領域で検討が行われているが、耳鼻咽喉科領域では全国 43 施設の参加を得て同一プロトコールによる臨床試験を行い、その成績²⁾はすでに報告したところである。すなわち、化膿性中耳炎、副鼻腔炎、急性扁桃炎、急性咽喉頭炎、急性外耳炎など各種耳鼻咽喉科感染症 439 例に使用し、その有効性、安全

Table 18 Side effects

Symptoms	AT	PPA
Nausea	2	1
Vomiting	1	
Heart burn		4
Stomach discomfort	1	1
Anorexia	1	1
Abdomen feeling enlarged	1	
Stomach pain		4
Abdominal pain		1
Epigastric pain	1	
Constipation		1
Headache		1
Palpitation	1	
Eruption		1
Respiratory distress	1	
Coughing	1	
Total	11	15

性に満足すべき成績を得たが、そのうち化膿性中耳炎 135 例では、急性で 78.1%、慢性 56.7%、慢性の急性増悪 58.9% の成績であった。そこで今回、われわれは化膿性中耳炎に対する本剤の臨床効果をさらに一層客観的に評価する目的で現在中耳炎に繁用されている同系統の合成抗菌剤 PPA を比較対照薬とする二重盲検比較試験を実施した次第である。

その成績はすでに記述したとおりであるが、それを振

り返ってここで若干の考察を加えてみたい。

まず、今回の試験計画を立てるに当って投与量を AT では1日600 mg 分3, PPA では1日2,000 mg 分4 投与としたが、前者では open study の著効率が1日300 mg 投与群よりも600 mg 投与群に若干高かった²⁾ことから600 mg 分3 と決め、後者では一般に使用されている用法用量および比較試験³⁾で有用性の確立されている1日2,000 mg 分4 投与を採用した。すなわち本剤がPPAの1/3弱の用量でどのような効果を上げ得るかを比較検討することにしたわけである。

本試験の対象とした化膿性中耳炎は、急性、慢性、慢性的急性増悪症とその全般にわたるものであったが、現在の成人の中耳炎の動向からして急性の症例を多く集積することは難かしく、今回も全症例の約1/4に過ぎず、慢性的急性増悪症が半数以上を占めた。

一般に化膿性中耳炎の抗菌化学療法においてよい成績を上げ得るのはもちろん急性のものであり、有効率が低いのは緩慢な経過をとる慢性的の症例である。その理由を考えてみると急性症においては、自然治癒力という背景が働きやすい状態にあり、一方慢性症では陳旧な炎症性変化により症状が膠着状態にあるものが多いことが最も大きな要因としてあげられよう。慢性的急性増悪症はこの2者の中間に位置するものであって、薬物療法の真価を問うにはよい対象であるとも考えられる。今回の集積症例も慢性的急性増悪症例が多かったことは、そのような点から考えて適切な試験であったといえる。

さて、有効性に関する結果について振り返ってみると、解析全症例では主治医判定で AT 群 56.0%, PPA 群 49.2%, 委員会判定で AT 群 51.1%, PPA 群 47.7% の有効率を示し、いずれも現象的には AT 群の方が高い数値を得ているが、有意差はみられなかった。しかし、前述のように最も症例数の多かった慢性的急性増悪症例において主治医判定で AT 群 56.1%, PPA 群 41.3%, 委員会判定で前者 53.7%, 後者 37.3% の有効率を示し、細菌学的効果でも前者 54.7%, 後者 41.2% の除菌率であり、いずれにおいても AT 群が優れる傾向 ($P < 0.10$) がみられた。この結果は先に述べたような理由で臨床的に重い意味を持つものといえよう。なお、このような AT の成績が PPA の1/3弱の投与量で得られたことは、本剤の優れた基礎的特徴が臨床に反映したものと考えてよい。ちなみに検出菌群別にみて最も多かったグラム陽性菌単独検出例の委員会判定では、有効率で AT 群 60.0%, PPA 群 46.4% であり、Wilcoxon 順位和検定において AT 群が優れる傾向 ($P < 0.10$) がみられている。この結果は本試験における検出菌の MIC の成績からもう

Table 19 Laboratory test

Items	Drug	Normal	Abnormal	Total
RBC	AT	5	0	5
	PPA	48	0	48
WBC	AT	46	0	46
	PPA	44	2	46
Differential count	AT	4	1	5
	PPA	31	1	32
Hb	AT	6	0	6
	PPA	47	0	47
Ht	AT	6	0	6
	PPA	47	0	47
Platelet	AT	4	1	5
	PPA	33	0	34
GOT	AT	2	0	2
	PPA	46	0	46
GPT	AT	1	1	2
	PPA	46	0	46
Al-p	AT	1	0	1
	PPA	45	0	45
BUN	AT	1	0	1
	PPA	45	0	45
Cr.	AT	1	0	1
	PPA	45	0	45
CRP	AT	11	0	11
	PPA	14	0	14
Urine protein	AT	19	0	19
	PPA	27	0	27
Urine sugar	AT	1	0	1
	PPA	30	0	30

かがわれるように PPA がグラム陰性菌のみを抗菌範囲とするのに対し、AT がグラム陽性菌をも含めた広域の抗菌範囲を持つ抗菌剤であることから考えて当然のことといえるが、こうした抗菌力の面の特徴に加えて耳鼻咽喉科領域への良好な組織移行³⁾も大いに寄与していると考えてよいであろう。

安全性についてみると、副作用の発現率は AT 群 4.4%, PPA 群 8.0% であり、有意差はみられなかったが数値においては AT 群が低かった。耳鼻咽喉科領域各種感染症 439 例に対する AT の open trial を行ったとき

の副作用発現率は5.9%であり、今回の成績もそれと大差はなく安全性の面でとくに特記すべき問題は今回も見られなかった。臨床検査値異常についても前述のように同様なことがいえる成績であった。

以上の結果を総合するとATは化膿性中耳炎に対し、PPAの1/3弱の投与量で同等あるいはそれ以上の有効性、有用性を示す優れた合成経口用抗菌剤であると結論できる。

文 献

1) KOUNO, K.; M. INOUE, & S. MITSUHASHI: *In vitro*

and *in vivo* antibacterial activity of AT-2266. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 24: 78~84, 1983

- 2) 馬場駿吉, 他: 耳鼻咽喉科各種感染症に対するAT-2266の臨床評価。 *Chemotherapy* 32 (S-3): 1038~1060, 1984
- 3) 第31回日本化学療法学会 総会, 新薬シンポジウム III。 AT-2266, 大阪, 1983
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。 *Chemotherapy* 23: 1126~1128, 1974
- 5) 三辺武右衛門, 他 (74施設): 慢性化膿性中耳炎に対するPipemidic acidの薬効評価。耳鼻と臨床23: 807~827, 1977

A COMPARATIVE DOUBLE BLIND STUDY OF AT-2266 WITH PIPEMIDIC ACID IN THE TREATMENT OF SUPPURATIVE OTITIS MEDIA

SHUNKICHI BABA, HARUJI KINOSHITA, YOSHITO MORI

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University, School of Medicine

TAKEHIKO IWASAWA

Department of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

HISAKAZU SUGIMORI

Department of Otorhinolaryngology, Sapporo National Hospital

TAKUJI TOMURA

Department of Otorhinolaryngology, Sapporo Railway Hospital

JIRO KURITA

Department of Otorhinolaryngology, St. Franciscan Tenshi Hospital

TOHRU SASAKI

Department of Otorhinolaryngology, Asahikawa Municipal Hospital

YASUYA NOMURA, ISUZU KAWABATA, TAKASHI FUKAYA

Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

TOHRU KIKAWADA

Department of Otorhinolaryngology, Matsudo City Hospital

HIROSHI TANAKA

Department of Otorhinolaryngology, Kameda General Hospital

HIRONORI WATANABE

Department of Otorhinolaryngology, Takeda General Hospital

SHOZO KAWAMURA

Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University, School of Medicine

RINYA SUGITA

Department of Otorhinolaryngology, Doai Memorial Hospital

YUTAKA FUJIMAKI

Department of Otorhinolaryngology, Hanawa Hospital

MIKIO TANAKA

Department of Otorhinolaryngology, Seibo Hospital

MASASHI WADA

Department of Otorhinolaryngology, Tokyo Rosai Hospital

HIROSHI WATANABE

Department of Otorhinolaryngology, Taketani Hospital

TOSHIO UCHIDA

Department of Otorhinolaryngology, Kōtō Hospital

HIROSATO MIYAKE, MAKOTO SAKAI, KAZUYOSHI FUJII, ATSUSHI SHINKAWA

Department of Otorhinolaryngology, Tokai University, School of Medicine

TAKASHI KAWAI, KANETAKA MURAI

Department of Otorhinolaryngology, Ichinomiya City Hospital

MASAO TSUKIYAMA

Department of Otorhinolaryngology, Tokai Teishin Hospital

TAKESHI MARUO

Department of Otorhinolaryngology, Showa Hospital

KENJI WADA

Department of Otorhinolaryngology, Kamo Hospital

TSUTOMU HATANO

Department of Otorhinolaryngology, Toyohashi City Hospital

TAKASHI MATSUSHITA

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City Josai Hospital

OSAMU MIZUKOSHI, HITOSHI SAITO, MASAYOSHI TACHIBANA

Department of Otorhinolaryngology, Kyoto Prefectural University of Medicine

TAKESHIGE NISHIMURA, AKIRA SAITO, MIWA HYUGA

Department of Otorhinolaryngology, Kyoto First Red Cross Hospital

KAZUHARU OHKAWA, AKIMASA NAKAMURA

Department of Otorhinolaryngology, Kyoto Second Red Cross Hospital

NOBUKAZU TADAKI, SABURO MIMAKI, SUSUMU NAKAE

Department of Otorhinolaryngology, Kyoto City Hospital

SATORU TAKENOUCI

Department of Otorhinolaryngology, Health Insurance Kuramaguchi Hospital

HIDEKI MATSUOKA, KATSUHISA KAMITANI

Department of Otorhinolaryngology, Social Insurance Kobe Central Hospital

SEIICHI KOMIYA, TOMIROU TERASONO

Department of Otorhinolaryngology, Maizuru National Hospital

SEIJI INOUE

Inoue E. N. T. Clinic

TOMOHIRO YASUNO

Yasuno E. N. T. Clinic

TAKASHI MATSUI

Matsui E. N. T. Clinic

MICHIYA HIRAYAMA, ITARU YAMAMICHI, NORIKO YOSHIOKA

Department of Otorhinolaryngology, Matsushita Hospital

TOHRU MATSUNAGA, MINORU ISHIDA

Department of Otorhinolaryngology, Osaka University, Medical School

AKIRA IIO

Department of Otorhinolaryngology, Ohtemae Hospital

ETSUKO TANAKA, HIROKO NAKAHARA

Department of Otorhinolaryngology, Izumiotsu City Hospital

ICHIRO OKAWACHI

Department of Otorhinolaryngology, Higashi Osaka City Central Hospital

KUNIO SAKAI

Department of Otorhinolaryngology, Kansai Rosai Hospital

KINICHI INATOME

Seo E. N. T. Clinic

HARUHIRO HAYASHI

Department of Otorhinolaryngology, Tondabayashi Hospital

YASUO HARADA, KOJI YAJIN, MICHINORI KUROKAWA

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima University, School of Medicine

MASARU OHYAMA, KENJI KATSUTA, KATSUNORI FUKUDA

Department of Otorhinolaryngology, Kagoshima University, School of Medicine

TAKUMI YANAIDANI

Department of Otorhinolaryngology, Miyanojo National Hospital

RYUJI KIYOTA

Department of Otorhinolaryngology, Kagoshima Prefectural Hokusatsu Hospital

NORIKO HASHIMOTO

Department of Otorhinolaryngology, Kimotsukigun Ishikairitsu Hospital

MAKOTO YAMAMOTO

Department of Otorhinolaryngology, Kagoshima Prefectural Ohshima Hospital

YASUICHI OHBORI

Department of Otorhinolaryngology, Ichihino Onsen Hospital

TSUNEO TANAKA

Department of Health Administration, School of Health Science, Faculty of Medicine, University of Tokyo

KOICHI DEGUCHI

Tokyo Clinical Research Center

The efficacy, safety and utility of AT-2266 (AT) 600 mg/day (in 3 divided doses) were compared with those of pipemidic acid (PPA) 200 mg/day (in 4 divided doses) by the double-blind method in the treatment of 330 patients with acute suppurative otitis media, chronic suppurative otitis media or acute exacerbation of chronic suppurative otitis media.

In the evaluation of clinical efficacy by the doctor in charge, the efficacy rate in acute exacerbation of chronic suppurative otitis media was 56.1% (46/82) for the AT group and 41.3% (31/75) for the PPA group. The AT group showed the higher rate than PPA group ($P < 0.1$).

In evaluation on the basis of the criteria by the committee, the efficacy rate in acute exacerbation of chronic suppurative otitis media was 53.7% (44/82) for the AT group and 37.3% (28/75) for the PPA group. The higher efficacy rate of AT group than PPA group was shown ($P < 0.1$). As regards clinical response by causative organism, out of cases in which gram-positive organisms were detected, the result was judged to be effective in 60.0% of the AT group and 46.4% of the PPA group. AT group showed the higher rate than PPA group ($P < 0.1$).

As for bacteriological response, the elimination rate was 54.3% in the AT group and 50.4% in the PPA group. There was no significant difference between the two groups. However, in acute exacerbation of chronic suppurative

otitis media, the elimination rate was 54.7% for the AT group and 41.2% for the PPA group, and thus, the AT group showed the higher rate than PPA group ($P < 0.1$).

As to safety, side effects occurred in 7 (4.4%) of 159 cases in the AT group and 13 (8.0%) of 162 cases in the PPA group. There was no significant difference between the two groups.

In utility evaluation, the acceptability rate covering "satisfactory" and "very satisfactory" was 55.9% for the AT group and 50.7% for the PPA group. There was no significant difference between the two groups.

These results indicate that AT-2266 is a highly useful drug for the treatment of suppurative otitis media and is expected to be as effective as or more effective than PPA at approximately 1/3 of the PPA dose level.