

## 慢性化膿性中耳炎に対する抗菌薬効果判定規準の研究

—臨床評価項目の妥当性と寄与度の検討—

馬 場 駿 吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

河 村 正 三

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室

水 越 治

京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室

田 中 恒 男

東京大学医学部保健管理科学教室

楠 正・木 船 義 久

武田薬品工業株式会社企画開発本部試験解析室

(昭和 60 年 2 月 7 日 受付)

すでに報告した Cefotiam と Cefazolin の比較試験データを用い、慢性化膿性中耳炎に対する抗菌薬効果判定規準を定めるに当たってどのような症状を評価項目として重視すべきかについて検討したので、その結果について述べた。その概要は次のとおりである。

まず分析対象 105 例について、化学療法開始時における各症状の有症状率を検討した結果、耳漏、鼓膜穿孔、難聴、鼓膜（鼓室粘膜）発赤、耳閉塞感が高率であった。また 7 日間の化学療法終了時における各症状の消失率、改善率は耳漏、耳痛、膨隆、鼓膜（鼓室粘膜）発赤、耳閉塞感で高かった。諸症状の推移と主治医判定との間には相関がみられ、このうち耳漏との相関が最も高く、次いで耳閉塞感、膨隆、鼓膜（鼓室粘膜）発赤であった。

3 種の判定規準を設けて、主治医判定との関係、各症状の推移と主治医判定との関係を検討した。その結果、慢性化膿性中耳炎の標的症狀として重要な項目は、耳漏量、耳漏性状、耳閉塞感、鼓膜（鼓室粘膜）発赤の 4 症状であり、このうちで重視しなければならないのは、耳漏量、耳漏性状であることがわかった。耳漏の消失・改善のみでも主治医判定はよく説明できる。

なお、臨床評価項目の評価段階を今回のように 3 段階とするのが適当か 4 段階がよいかということについては、今後の検討課題として残された。

近年における抗菌化学療法剤の開発にはめざましいものがあるが、それら新薬の臨床応用を検討するに当たって、各疾患ごとに客観的な評価方法と評価規準を設定する努力がなされて来ている。

化膿性中耳炎に対する薬効評価のための臨床試験も、従来数多く行なわれ、その臨床効果判定規準に関しても種々の試案が提出されて来ているのであるが、どのような臨床評価項目（症状、所見）が重要かを数量的に解析した上で、設定された判定規準ははまだ示されていないのが現状である。

今回、化膿性中耳炎に対する Cefotiam の薬効評価

を、Cefazolin との比較試験<sup>1)</sup>によって行なったが、その開鍵前、客観的臨床効果判定規準を設定するに当たり、各臨床評価項目の妥当性と其の寄与度について数量的に解析検討する機会を得たので、その成績を報告したい。

## I. 研究方法

## 1. 分析対象

分析対象は前報<sup>1)</sup>記載の 105 例である。内訳は男 62 例、女 43 例で、年齢は 16~71 歳の範囲にあり、平均は 45.2 歳、入院が 60 例、外来が 45 例である。105 例の全例で耳漏から菌が検出されているが、単一菌の感染が 64 例、複数菌の感染が 41 例で、総株数は 162 株

である。菌株単位の内訳は、*S. aureus* 51 株 (40%)、*Peptostreptococcus* 14 株 (13%)、*P. mirabilis* 13 株 (12%)、*P. inconstans* 13 株 (12%)、*Proteus* 属 34 株 (32%) などとなっている。

2. 症状の観察・記載・評価方法

化学療法開始時(1日目)から投与終了時(8日目)まで、毎日症状の観察を行ない、その間の推移を総合して「総合臨床効果」を著効、有効、やや有効、無効の4段階で主治医が判定した。外来例も含まれるので観察日は開始日、4日目、8日目を必須としたが、やむを得ず前後にずれた症例もある。以下では4日目を中心として2~5日目のデータを「4日目」、8日目を主とする(105例中89例)投与終了時を「終了時」として記載する。

とりあげた症状と記載方法は次のとおりである。

- 耳漏量：多量(++)，少量(+)，なし(-)
- 耳漏性状：膿性・粘膿性(++)，粘・漿液性(+)，なし(-)
- 最高体温：38°C以上(++)，37°C台(+)，37°C未満(-)
- 耳痛，耳閉塞感，難聴，膨隆：著明(++)，軽度(+)，なし(-)
- 鼓膜(鼓室粘膜)発赤，鼓膜穿孔：著明(++)，軽度(+)，なし(-)

さらに、このように記載されたデータから7日間の推移を表現するため、各症状のデータについて「4日目までに消失」，「8日目までに消失」，「4日目までに少なくとも1段階改善」，「8日目までに改善」，「8日目まで不変もしくは悪化」の5段階分類を行なった。

これらにより、症状ごとの開始時有害率率，およびその後の推移による消失率，改善率などの集計を行ない，評価規準設定を検討する参考とした。この際，7日間を通して症状がみられなかった場合には，その症状推移の集計からは除外した。

3. 評価規準

すでに使われて来ている評価規準<sup>2-5)</sup>を参考として，下記の3通りの規準を仮に設定し，主治医が判定した総合臨床効果との一致性について比較検討することとした。一致性の検討には主治医判定と規準による評価との順位相関係数，および両者の一致率を用いた。

慢性化膿性中耳炎の病態で中心となるものは耳漏の量と性状，耳閉塞感，鼓膜(鼓室粘膜)発赤であり，下記の3規準ではいずれもこの4症状を標的症状としてとりあげた。

規準A：症状推移による判定

著効：4日以内にすべての症状が改善し，8日で完

全に治癒したもの

有効：8日以内にすべての症状が改善したもの  
 やや有効：8日以内にすべての症状の1/2以上が改善したもの

無効：上記以外

規準B：点数比による判定

耳閉塞感および鼓膜(鼓室粘膜)発赤の++・+・-に2・1・0，耳漏の量および性状の++・+・-に4・2・0の点数を与え，これら標的症状について開始時と終了時の合計点の比(後/前)を求めて次のように判定する。

- 著効：≤0.10
- 有効：0.11~0.50
- やや有効：0.51~0.70
- 無効：≥0.71

規準C：合計点の動きによる判定

規準Bと同様に開始時，4日目および終了時の合計点を求め，開始時からの合計点の動き(差)の2元表から下記のように判定する。

投与前からの 点数差	終 了 時				
	12~8	7~5	4~2	≤1	
4 日 目	12~8	著	有	や	無
	7~5			や	
	4~2	効		有	
	≤1	有			
	不明	効	効	効	効

付則①：終了時までに耳漏，耳閉塞感，鼓膜発赤の三者とも消失していれば著効とする。

②：終了時に耳漏が消失していれば，耳閉塞感または鼓膜発赤が残っていても有効とする。

規準B，Cの合計点では，耳漏に重みがかかるように配慮し，Cではさらに付則を設けてとくに「消失」を評価できるようにした。

II. 症状の集計結果

開始時の各症状データについて，105例中の有症状率を求めるとFig.1となった。耳漏は全例にみられ，鼓膜穿孔，難聴も95%以上の高率である。次いで鼓膜(鼓室粘膜)発赤82%，耳閉塞感73%であるが，耳痛，膨隆，最高体温は40%以下で有症状率が低い。なお最高体温については++の症例は1例もみられなかった。

開始時有害率例を用い，終了時における各症状の消失率と改善(消失+改善)率を集計した結果をFig.2に示す。改善率でみると，耳漏量，耳漏性状の改善が最も高く70%以上を示し，次いで耳痛，膨隆，鼓膜(鼓

Fig. 1 Incidence of abnormal signs and symptoms

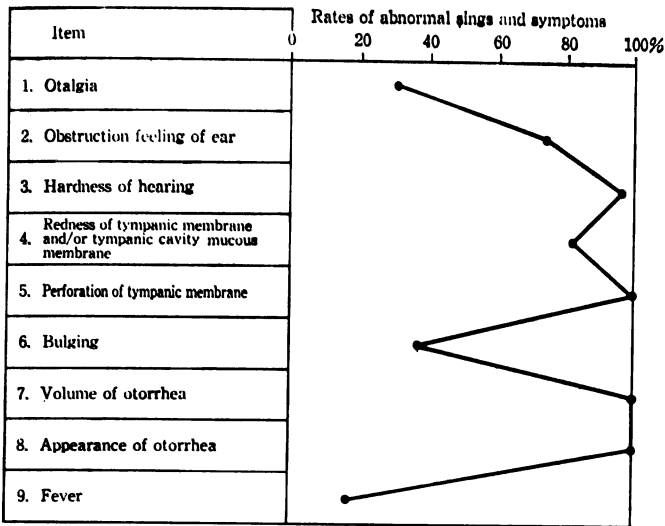
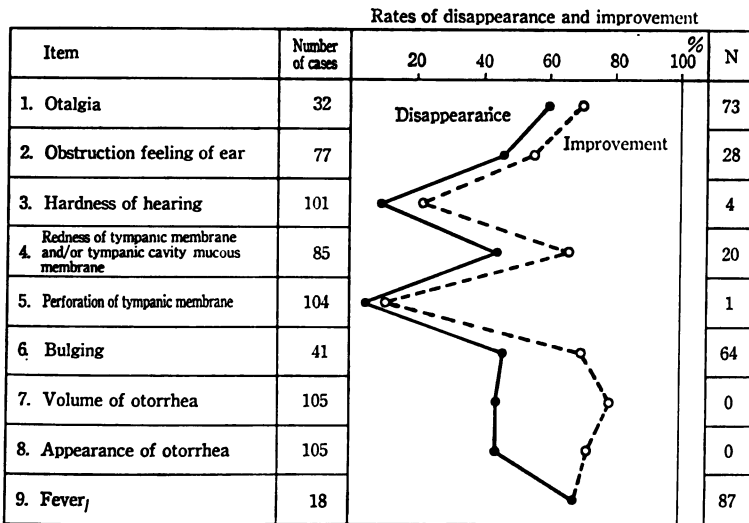


Fig. 2 Rates of disappearance and improvement in 9 items of signs and symptoms



N : Number of normal cases through treatment

室粘膜炎) 発赤が 65% 以上を示した。耳閉塞感も 55% と半分以上の症例で改善がみられているが、難聴と鼓膜穿孔は 25% 以下で 1 週間の化学療法では改善する症例が少なかった。消失率と改善率の差が 20% 以上の項目は、鼓膜(鼓室粘膜炎)発赤、膨隆、耳漏量、耳漏性状の 4 症状であった。

次に主治医判定と各症状推移との関係を Spearman の順位相関係数によって示すと Fig. 3 となった。ここで各症状推移データは 4 日目消失、8 日目消失、4 日目

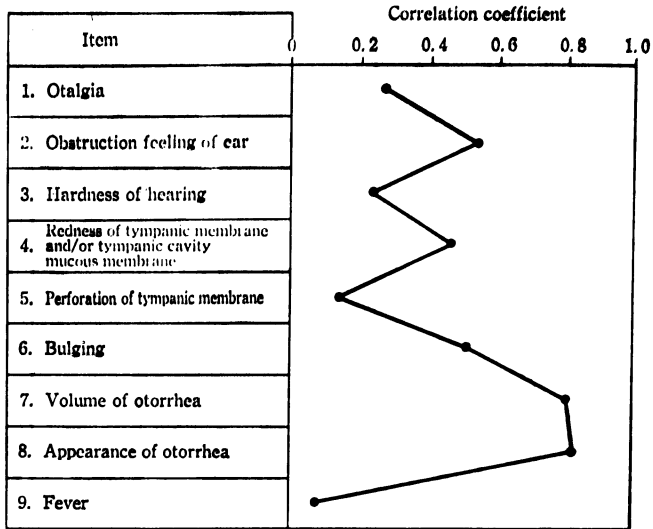
改善、8 日目改善、不変・悪化の順序で扱った。

主治医判定との相関は耳漏量、耳漏性状において最も高く、いずれも 0.8、次いで耳閉塞感 (0.53)、膨隆 (0.50)、鼓膜(鼓室粘膜炎)発赤 (0.46) が高く、その他の症状ではいずれも 0.3 以下であった。

III. 各規準と主治医判定との関係

各規準を今回のデータにあてはめた判定と、主治医判定との 2 元集計を行なうと、規準 A, B, C に対して Table 1, 2, 3 が得られた。

**Fig. 3 Correlation coefficients of 9 items of signs and symptoms with overall assessment by a physician in charge**



**Table 1 Relationship between overall judgement and assessment by criterion A**

		Overall judgement by a physician in charge				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Assessment by Criterion A	Excellent	13	10			23
	Good	1	18	4	1	24
	Fair	4	12	10	5	31
	Poor		2	5	20	27
	Total	18	42	19	26	105

Rate of agreement=0.581     $R_s=0.733$

**Table 2 Relationship between overall judgement and assessment by criterion B**

		Overall judgement by a physician in charge				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Assessment by Criterion B	Excellent	14	19			33
	Good	4	17	6	2	29
	Fair		4	8	4	16
	Poor		2	5	20	27
	Total	18	42	19	26	105

Rate of agreement=0.562     $R_s=0.785$

Table 3 Relationship between overall judgement and assessment by criterion C

		Overall judgement by a physician in charge				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Assessment by Criterion C	Excellent	16	21	1		38
	Good	2	17	6	3	28
	Fair		3	9	5	17
	Poor		1	3	18	22
	Total	18	42	19	26	105

Rate of agreement=0.571    Rs=0.795

Table 4 Relationship between overall judgement and change of otorrhea

		Overall judgement by a physician in charge				
		E	G	F	P	Total
Volume of Otorrhea	D4	10	13			23
	D8	7	15	1		23
	I 4	1	12	6	6	25
	I 8		1	8	2	11
	NA		1	4	18	23
	Total	18	42	19	26	105

Rs=0.789

		Overall judgement by a physician in charge				
		E	G	F	P	Total
Appearance of Otorrhea	D4	10	13			23
	D8	7	15	1		23
	I 4	1	12	4	2	19
	I 8			5	3	8
	NA		2	9	21	32
	Total	18	42	19	26	105

Rs=0.804

E : Excellent	D4 : Disappearance within 4th day of treatment
G : Good	D8 : Disappearance within 8th day of treatment
F : Fair	I 4 : Improvement within 4th day of treatment
P : Poor	I 8 : Improvement within 8th day of treatment
	NA : No change or aggravation at the end of treatment

主治医判定との一致性という観点から規準 A, B, C を比べると、三者の間に大きな差異は認められなかった。しかし細かい点について差異をあげると、相関係数では、規準 A より B, C がやや高く、著効・有効とやや有効・無効の2分類における判定の不一致でも規準 A での不一致が B, C より多かった。なお著効+有効の有効率は主治医判定で 57.1%, 規準 A で 44.8%, B で 59.0%, C で 62.9% となり、規準 A では主治医判定よりかなり低くなっている。

次に規準 A, B, C による判定を組合せ、2元集計すると Table 4 となった。規準 A と B および C との不一致はそれぞれ 23 例 (105 例に対して 21.9%) および 34 例 (32.4%) である。一方規準 B と C での不一致は 14 例 (13.3%) であり、少なかった。順位相関係数でみ

ても規準 B と C の相関が最も高く (0.956), B と C が近い性質をもつことが示された。

IV. 数量化2類による検討

以上で今回のデータにおける各症状とその推移の様相、主治医判定と各症状推移との関係、規準判定と主治医判定との関係、および規準判定相互間の関係が明らかとなった。標的症狀の中でも耳漏に重みをかけるべきことが推察されるが、この点をさらに明らかにするため、主治医判定による著効、有効、やや有効、無効の4区分を外的規準とし、標的症狀を説明変数とする数量化2類を適用してみた。ただし、耳漏量と耳漏性状とは極めて高い相関 (0.958) をもつので、まず耳漏量を取りあげ、他の2症状と合わせた3症状を説明変数とする分析を行った。その結果は Fig. 4 のとおりで、相関比はI軸

で最も高く、II軸、III軸の順に低くなる。Fig. 4 ではI軸、II軸の平面に外的規準(主治医判定)と説明変数(症状)の項目・分類をプロットした。これを見ると、第I軸の上で主治医判定の著効、有効、やや有効、無効が左から順に並び、I軸で主治医判定がかなりよく説明される。第II軸はやや有効と無効を分けており、主治医判定別平均スコアをみると第III軸は著効と有効を分けている。各症状が主治医判定とどのように関係するかをみ

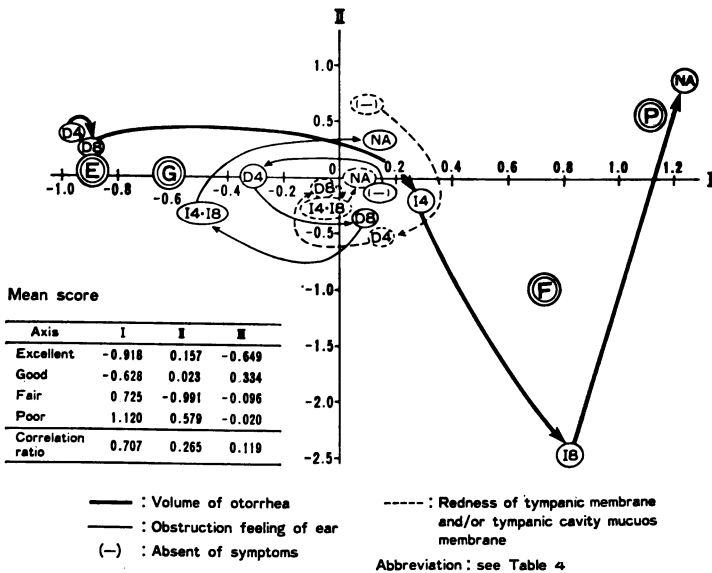
Table 5A Assessment criterion based on change of otorrhea

		Change of volume					Total	
		D4	D8	I4	I8	NC		AG
Change of appearance	D4	23						23
	D8							23
	I4			16	3			19
	I8			5	3	1		8
	NC			5	4	11	2	30
	AG						2	2
	Total		23	23	25	11	19	4

□ : Excellent      ▨ : Fair  
 ▩ : Good          ▩ : Poor

D4 : Disappearance within 4th day of treatment  
 D8 : Disappearance within 8th day of treatment  
 I4 : Improvement within 4th day of treatment  
 I8 : Improvement within 8th day of treatment  
 NC : No change at the end of treatment  
 AG : Aggravation at the end of treatment

Fig. 4 Quantification method of the second type



ると、耳漏量の推移がほぼ主治医判定の4区分に並行する姿がみられる。すなわち、4日目消失と8日目消失がほぼ同じ位置にあって主治医「著効」と重なり、4日目改善が「有効」と「やや有効」の間に位置し、8日目改善は「やや有効」に近く、不変・悪化は「無効」のすぐ近くにある。これに比べると、耳閉塞感、鼓膜(鼓室粘膜)発赤の消失、改善、不変・悪化の位置と、主治医判定の4区分との関係は明らかではない。耳漏性状を耳漏

Table 5B Relationship between overall judgement and assessment on Table 5A

Assessment on Table 5A	Overall judgement by a physician in charge				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Excellent	10	13			23
Good	8	27	3	1	39
Fair		1	13	7	21
Poor		1	3	18	22
Total	18	42	19	26	105

Rate of agreement = 0.648       $R_s = 0.815$

量のかわりに用いてもほぼ同じ結果が得られている。この結果からみて、主治医判定は耳漏のみによって十分に説明できる可能性がある。そこで、耳漏の量と性状を2元集計し、標的症状を耳漏にしぼった規準を検討してみた。Table 5Aはその結果であるが、この2元表の中に、この規準による著効、有効、やや有効、無効の領域を示した。主治医判定との一致性はTable 5Bに示したとおり極めて良好で、105例中103例(98.1%)が判定のずれは1ランク以内であった。

Abbreviation: see Table 4

## V. 考 察

本稿の冒頭にも述べたが、新しい抗菌薬の臨床応用を検討するに当たって、各疾患ごとの客観的な評価方法と評価規準を設定することが要請されているのが現状である。

耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症の一つに化膿性中耳炎があり、新しい抗菌薬の適応疾患としてこれまでもしばしば臨床試験の対象にとりあげられて来ているが、その臨床効果判定の客観化についても、少しずつながら努力が重ねられて来ている。すなわち、急性化膿性中耳炎の薬効判定規準に関しては、先に馬場らの試案<sup>6)</sup>(1980年)があり、慢性化膿性中耳炎に対する判定規準についても検討<sup>2,3,7)</sup>がつづけられて来た。しかし、それらの判定規準の根拠となる中耳炎の臨床評価項目(症状、所見)は、耳鼻咽喉科臨床医としての経験性を重視して決められて来っており、それらが概括的な臨床効果判定の上に、どのような妥当性をもち、どのような寄与度をもち得るかについての数量的な検討はいまだなされていなかったわけである。

今回、われわれは、化膿性中耳炎に対する Cefotiam の薬効評価をするに当たりその開錠前、効果判定規準の設定のための検討を行ない、これまでに述べたような成績を得た次第である。

ここで今一度その結果をふり返って若干の考察を加えてみたい。すなわち化膿性中耳炎にみられる種々の症状、所見のうちいずれを判定規準の対象項目とするかは、いろいろの考え方がありこれまでの報告でも一定していない。しかし耳漏量、耳漏性状、耳痛、耳閉塞感、鼓膜(鼓室粘膜)発赤、体温から選ばれることが多く、耳漏量は必ず対象項目とされている。今回われわれはこのうち有症状率が高い耳漏量、耳漏性状、耳閉塞感、鼓膜(鼓室粘膜)発赤の4症状を標的とした。

すなわち主治医判定と各症状推移との相関(Fig. 3)でみると、今回標的とした4症状はいずれも高い相関を示し、これらを判定の標的とすることの妥当性が示唆された。この他膨隆も高い相関を示したが、Fig. 1 でみると膨隆の開始時症状率は低く、広い範囲の症例に共通にあてはめ得る規準という観点で、これを標的とすることは適当でないと考えられる。有症状率が高い症状としては他に難聴、鼓膜穿孔があるが、Fig. 2 をみるとこれらでは消失率、改善率が極めて低く、したがって Fig. 3 でみても主治医判定との相関係数も低い。これらを総合して今回の標的4症状の選択は妥当なものとして判断される。

次に標的4症状の中で比較すると、Fig. 4 の数量化2乗の結果よりとくに耳漏が主治医判定と強い関係を示し、

Table 5 によると最低限耳漏のみにしぼっても判定規準を設定することができる。しかし、本来臨床効果の評価はいくつかの重要な症状に着目して行なうのが自然であり、慢性化膿性中耳炎ではその臨床的意義の上で多少の重複があったとしても、耳漏量、耳漏性状、耳閉塞感、鼓膜(鼓室粘膜)発赤の4症状をとり総合的に判断する方法が望ましいと考えられる。

以上のような結果から導き得た結論は、慢性化膿性中耳炎の抗菌薬治療法の臨床効果を判定する上で、必要な観察項目としては、耳漏量、耳漏性状、耳閉塞感、鼓膜(鼓室粘膜)発赤であり、さらにこのうちで重視しなければならないのは耳漏量、耳漏性状ということになる。これらは従来からの臨床経験の上からもほぼその妥当性が推測されていたことではあるが、今回それが初めて数量的に実証されたわけである。

今回、この研究に用いた試験方法では、これら症状、所見の程度分類を著明(卅)、軽度(+), なし(-)の3段階評価としたが、最近、著明(卅)、中等度(卅)、軽度(+), なし(-)の4段階評価を用いた効果判定規準<sup>7)</sup>により比較試験を行なっている。この判定規準は主治医判定との合致率も高く、優れた判定規準と考えているが、この規準における評価項目の採用とその重みづけも本論文の結果から導かれたものである。

臨床評価項目の評価段階を3段階とするのが適当か4段階にするのがよいかということ、また現在使用中の効果判定規準が、今回のような数量的分析の上でどう評価されるかについては、さらに今後の検討に待ちたい。

## 文 献

- 1) 馬場駿吉, 他 51 名: Cefotiam の化膿性中耳炎に対する薬効評価。耳鼻咽喉科展望 26, 補冊 5 号, 45~62, 1983
- 2) 三辺武右衛門, 他 104 名: 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
- 3) 馬場駿吉, 他 54 名: 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 AM-715 の薬効評価。耳鼻臨床 75: 1835~1858, 1982
- 4) 馬場駿吉, 他 59 名: 化膿性中耳炎に対するセフメタゾールとセファゾリンの薬効比較試験成績。The Japanese Journal of Antibiotics 35: 1523~1552, 1982
- 5) 馬場駿吉, 他 25 名: 急性扁桃炎, 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 Cefroxadine (CGP-9000) の薬効評価。Chemotherapy 28 (S-3): 590~618, 1980
- 6) 馬場駿吉, 加藤滋郎, 本堂 潤, 和田健二, 波多野 努, 鈴木康夫: 急性化膿性中耳炎化学療法薬の薬効判定規準に関する一試案。耳鼻と臨床 26:

465~467, 1980  
7) 馬場駿吉, 他 75 名: 化膿性中耳炎に対する AT-

2266 と Pipemidic acid の薬効比較成績。Chem-  
otherapy 32 (S-3): 1061~1083, 1984

## A STUDY ON CLINICAL JUDGEMENT CRITERION OF CHEMOTHERAPY IN ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS

SHUNKICHI BABA

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University,  
School of Medicine

SHOZO KAWAMURA

Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University,  
School of Medicine

OSAMU MIZUKOSHI

Department of Otorhinolaryngology, Kyoto Prefectural  
University of Medicine

TSUNEO TANAKA

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

TADASHI KUSUNOKI and YOSHIHISA KIFUNE

Statistical Research Section, Development Department,  
Takeda Chemical Industries, Ltd.

This paper describes an attempt to establish target items for clinical assessment of chemotherapy and to show contribution of them to overall judgement in acute exacerbation of chronic suppurative otitis.

The data obtained from 105 patients were subjected to the analyses. Nine items of the signs and symptoms were examined on the incidences at starting chemotherapy and rates of disappearance and improvement after 7-days treatment. Correlation coefficients of 9 items and overall judgement by a physician in charge were calculated and as targets of assessment, four items of obstruction feeling of ear, redness of tympanic membrane and/or tympanic cavity membrane, amount of otorrhea, and appearance of otorrhea were selected and Hayashi's theory of quantification 2 was applied to the data.

From the results, assessment criterion is able to be constructed on changes of otorrhea. But the 4 target items are important ones for clinical therapy and clinical assessment is to be conducted not by one item only but by the targets collectively.

The study was conducted by three-rating scale of each item, but it was future problem which 4-rating scale was better than 3-rating one or not.