

末武 光子
入間田美保子
高橋 辰
大山 健二
生方 公子*

東北労災病院耳鼻科

*微生物化学研究所

反復する急性中耳炎と起炎菌の同一性に関する検討

乳幼児反復性中耳炎の起炎菌が毎回異なる菌株によるものか、同一の菌によるものかを検討した。

8週間以内の間隔で急性化膿性中耳炎を反復した3歳以下の乳幼児70人を対象とし、述べ282回の急性化膿性中耳炎の起炎菌を調べた。各エピソードごとに耳漏（または中耳貯留液）と鼻咽腔ぬぐい液とペアで採取し、細菌検査、MIC測定を行い、肺炎球菌については血清型、*pbp* 遺伝子、*ermAM*、*mefE* 遺伝子を検索した。これらの1つでも異なれば違う菌株と判定した。

起炎菌はPSSP(*Penicillin sensitive S. pneumoniae*) 26株、PISP(*Penicillin insensitive S. pneumoniae*) 65株、PRSP(*Penicillin resistant S. pneumoniae*) 50株で肺炎球菌が全体の約50%を占めた。次いでインフルエンザ菌が多く、感性菌65株、BLNAR(β -lactamase negative ampicillin resistant *H. influenzae*) 27株、 β -ラクタマーゼ産生株17株であった。連続する2回の急性中耳炎を1組とした計202組のうち、150組(74%)において、2回目の急性中耳炎は1回目とは異なる菌によって引き起こされていた。PISP、PRSPが連続して起炎菌であった症例でも、22組中15組(68%)で菌株は異なっていた。以上より反復性中耳炎では基本的に毎回起炎菌が異なり、耐性肺炎球菌の場合も特異的に上咽頭に残って急性中耳炎を反復するのではなく、多くの場合その都度異なる菌株に感染すると考えられた。

キーワード：反復性中耳炎、起炎菌、同一性、耐性肺炎球菌

はじめに

急性中耳炎の発症や反復には、年齢や免疫能などの宿主側の要因、集団保育などの環境因子、そして感染を引き起こす細菌側の因子が相互に関与している。特に最近では耐性肺炎球菌などの薬剤耐性菌による急性中耳炎の重症化や遷延化が問題となっている¹⁾²⁾³⁾。しかしこれらの薬剤耐性菌が急性中耳炎の反復とどのように関与しているのかについては十分検討されていないのが現状である。そこで当科で経験した乳幼児反復性中耳炎の起炎菌を調査し、急性中耳炎の起炎菌が各エピソードごとに異なるのか、それとも同一の菌によるものなのかを調べた。

対 象

1997年7月より1998年9月までの間に、8週間以内の間隔で急性化膿性中耳炎を反復した70人を対象とした。遷延する急性中耳炎との混同をさけるため、各エピソード

ごとに鼓膜所見が正常化し、鼻汁がいったん停止したことを確認した後に再び急性化膿性中耳炎を起こした症例のみを対象とした。対象児のうち男児は41人、女児は29人であった。年齢では1歳児が36人と最も多く、次いで0歳24人、2歳8人、3歳2人であった。また49人(70%)が保育園児であった。

方 法

これらの対象児の急性化膿性中耳炎の各エピソードごとに鼻咽腔ぬぐい液と中耳貯留液（または耳漏）をペアで採取し、細菌検査とMIC測定による薬剤感受性検査を行った。両側例では原則として所見の強い方から検体を採取した。1週間以内の間隔で両側発症したものは同一の中耳炎とした。起炎菌を決定する条件として、鼻咽腔および耳からの検出菌が一致した場合、あるいは鼻咽腔のみから菌が分離され、かつ単一の菌が多量に検出さ

症例 1

(平成 8 年 7 月 5 日生、平成 10 年 1 月より集団保育)

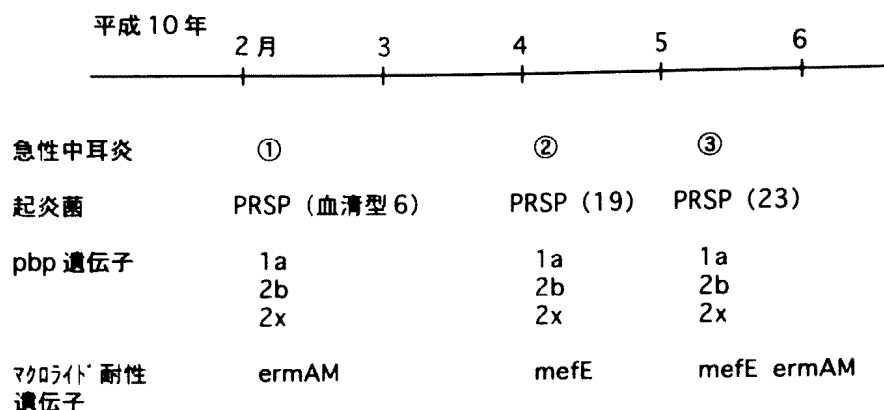


図 1 急性中耳炎の起炎菌 (症例 1)

症例 2

(平成 9 年 8 月 29 日生、平成 10 年 4 月より集団保育)

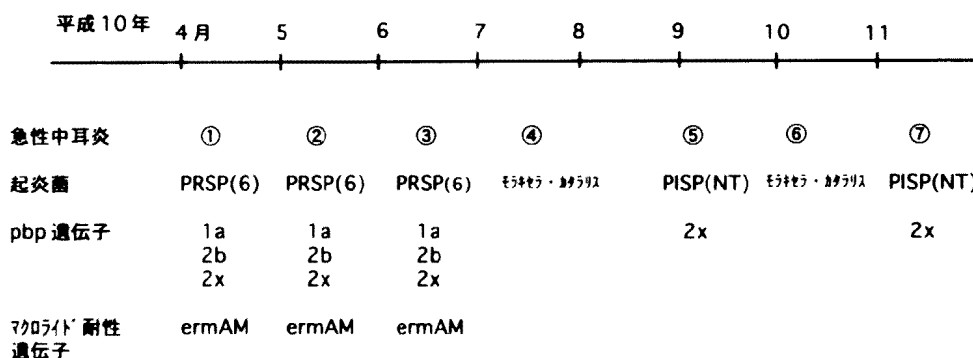


図 2 急性中耳炎の起炎菌 (症例 2)

れた場合、または鼻咽腔ぬぐい液、耳漏の鏡検で好中球の浸潤、貪食があり病原性があると考えられた場合とした。起炎菌の異同は連続する 2 回の急性中耳炎を 1 組として比較した。

肺炎球菌が連続して分離された場合は、MIC の他に血清型、PCR 法による β -ラクタム剤への耐性遺伝子 *pbp* 1a, 2b, 2x, マクロライド耐性遺伝子 *mefE*, *ermAM* の検索を行い、このうちひとつでも異なる場合は、異なる菌株と判断した。なお、肺炎球菌に対する血清型、PCR 法による耐性遺伝子の検索は「耐性肺炎球菌等による市中感染研究会：代表 紺野昌俊」との協力で行った。

例 1 では 3 回共、PRSP (*Penicillin resistant S. pneumoniae*) が起炎菌であったが、血清型は 1 回目 6 型、2 回目 19 型、3 回目 23 型で、毎回菌株が異なっていた。症例 2 では 1 回目から 3 回目 PRSP で血清型、*pbp*, *ermAM*, *mefE* すべてが一致し、同一の菌株による可能性が高いが、4 回目以降は毎回起炎菌が異なっていた。ただし、6 回目の急性中耳炎の時、耳漏と鼻咽腔よりモラキセラ・カタリスが検出されていたが、PISP (*Penicillin insensitive S. pneumoniae*) (NT) *pbp2x* も鼻咽腔より検出されており、この PISP が 7 回目の急性中耳炎の起炎菌となった可能性もある。

症 例

代表的症例 2 例の起炎菌の経過を図 1, 2 に示す 症

結 果

対象とした 70 症例の延べ 282 回の急性化膿性中耳炎の

急性中耳炎(282回)の起炎菌

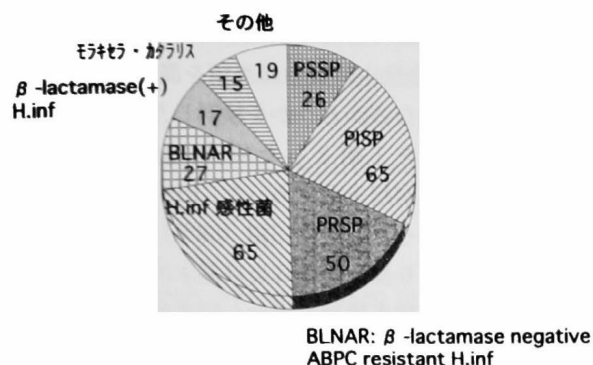


図3 対象70症例282回の急性中耳炎の起炎菌

検索を行い得た。282回のうち、鼻咽腔および中耳共に菌陽性は77回、このうち70回で両者は一致した。不一致例での鼻咽腔からの分離菌は PRSP 1株, PISP 2株, インフルエンザ菌の感性菌2株, BLNAR 2株で耳からは黄色ブドウ球菌(MSSA) 5株, 表皮ブドウ球菌1株, モラキセラ・カタラリス1株であった。これらは鼻咽腔の鏡検で多数の好中球浸潤であり, MSSA, 表皮ブドウ球菌は外耳道皮膚の常在菌と思われたので, 鼻咽腔の菌を起炎菌とした。耳漏からモラキセラ・カタラリスを分離した1例はモラキセラ・カタラリスを起炎菌とした。鼻咽腔のみで菌陽性は188回, 中耳のみで菌陽性は5回, 両者共に陰性は12回であった。起炎菌の内訳を図3に示しているが, PSSP(*Penicillin sensitive S. pneumoniae*) 26株, PISP65株, PRSP50株で, 肺炎球菌が全体の約50%を占めていた。次いでインフルエンザ菌が多く, 感性菌は65株, BLNAR(β -lactamase negative ampicillin resistant) 27株, β -ラクタマーゼ産生株17株であった。

連続する2回の急性化膿性中耳炎を1組とした計202組のうち, 24組(12%)において, 2回のエピソードのうち1回が菌陰性であったり, 複数菌検出のため起炎菌の異同を判定できなかった。残る178組のうち135組(67%)で2回のエピソードは異なる菌種, あるいは同一の菌種でも MIC 等から明らかに異なる菌株によると判定し得た。また連続して同じ菌であったものは PRSP が10組, PISP が12組, PSSP は0組, インフルエンザ菌の BLNAR 1組, β ラクタマーゼ産生インフルエンザ菌2組, インフルエンザ菌の感性菌10組, モラキセラ・カタラリス3組, MRSA 5組であった。

PISP, PRSP が連続して起炎菌であった22組のうち, PCR 法による *pbp* 遺伝子, マクロライド耐性遺伝子が異なっていたため異なる菌株と判定し得たものは15組68%(PRSP 6組, PISP 9組)であった。インフルエン

表1 連続する2回の急性化膿性中耳炎202組における菌検出状況

菌の状況		組数
1回が菌陰性または複数菌		24
2回のエピソードで異なる菌		135
2回のエピソードで同じ菌		43
	PRSP	10
	異なる菌株	6
	同じ菌株の可能性大	4
	PISP	12
	異なる菌株	9
	同じ菌株の可能性大	3
	PSSP	0
	BLNAR	1
	β ラクタマーゼ産生インフルエンザ菌	2
	インフルエンザ菌の感染菌	10
	モラキセラ カタラリス	3
	MRSA	5

ザ菌, モラキセラ・カタラリス, MRSA についてはより詳細な検討を行わなかったため異同を判定できなかった。

結局202組中150組(74%)において, 連続する2回の急性化膿性中耳炎はそれぞれ異なる菌株によることがわかった(表1)。

考 察

近年, PISP, PRSP など耐性肺炎球菌による急性中耳炎の遷延化そして再燃が大きな問題となっており, 上咽頭に PISP, PRSP が除菌されずに残ることが原因とも言われている⁴⁾。一方, いったん治癒した後に再び急性中耳炎を起こす反復性中耳炎においては, otitis prone という言葉に代表されるように宿主側の免疫能や集団保育が重要といわれてきた。近年, 問題となっている耐性肺炎球菌が反復性中耳炎にどのような影響を与えているのか, 特に耐性肺炎球菌が上咽頭に残存し, 同一の菌株によって急性中耳炎を繰り返すのかどうかはその病態を考える上で非常に重要である。今回の検討では, いったん急性中耳炎が治癒した後に再び急性中耳炎となった場合のみを対象とした。その結果, 連続する2回の急性中耳炎202組中150組(74%)は, 2回目の急性中耳炎が1回目とは異なる菌によって引き起こされており, 反復性中耳炎では, 基本的には毎回起炎菌が異なると考えられる。

特に PISP, PRSP が連続して起炎菌であった症例でも, 22組中15組(68%)で菌株は異なっており, PISP,

PRSP が特異的に上咽頭に残って急性中耳炎を反復するのではないと考えられる。従って繰り返し耐性肺炎球菌が分離されるのは、市中にすでに多種の耐性肺炎球菌が蔓延しており、異なる耐性肺炎球菌株に次々感染する場合が多いためと考えられる。

Carlin らは、1 カ月以内に急性中耳炎を繰り返した16 人に対し、起炎菌と血清型(肺炎球菌)、 β -ラクタマーゼ産生の有無(インフルエンザ菌)等と調べた結果、75% は異なる菌による再感染、25% は同一の菌による再燃であったと述べている⁵⁾。症例数は少ないが今回の結果とほぼ同じであった。Barenkamp は、インフルエンザ菌による急性中耳炎反復例を検索し、30日未満の間隔のものでは同じ菌株によるもの、30日以上の間隔では異なる菌株によるものが多いと述べている⁶⁾。

今回の検討では、同一菌種に対するパルスフィールドゲル電気泳動は行っていないため、連続して分離されたインフルエンザ菌(BLNAR 1 組、 β ラクタマーゼ産生 2 組、感性菌10組)、モラキセナ・カタラリス 3 組、MRSA 5 組については同一の菌株かどうかの判定はできなかった。また PISP, PRSP が連続して分離され、かつ血清型、*pbp*, *mefE*, *ermAM* のすべてが一致した 7 組における急性中耳炎発症の間隔は 2 週以内 3 組、2 から 4 週 3 組、4 週以上 1 組と短いものが多く、同一の菌株による可能性が高いが、同様の理由により同一と判定することはできなかった。今後は肺炎球菌だけでなくインフルエンザ菌等も含めてパルスフィールドゲル電気泳動による詳細な検討を行い、菌種による差異の有無も調べる必要があると考えられる。

また、今回の起炎菌は肺炎球菌141株中115株が PISP または PRSP、インフルエンザ菌109株中 BLNAR27、 β ラクタマーゼ産生17株で、全起炎菌284株中56% が β ラクタム剤への耐性菌であった。これらの菌の耐性パターンは菌株により種々異なること、さらに反復性中耳炎の多くは毎回菌が異なることから、反復性中耳炎の治療に際しては毎回起炎菌の種類や薬剤感受性を見極めることが重要であると考えられる。

ま と め

8 週間以内の間隔で急性化膿性中耳炎を繰り返した70 症例延べ282回の急性中耳炎の起炎菌を調べ、エピソードごとに起炎菌が異なるかどうかを検討した。連続する 2 回の急性中耳炎を 1 組とした場合、計202組中150組(74%)で異なる菌が起炎菌であった。PISP, PRSP が連続して起炎菌であった22組中15組(68%)が異なる菌株であった。以上より反復性中耳炎は基本的には毎回起炎菌が異なり、耐性肺炎球菌の場合も特異的に上咽頭に残るのではなく、多くの場合その都度別の菌株に感染するものと考えられた。

参 考 文 献

- 1) 杉田麟也：小児急性中耳炎検出菌と薬剤感受性。一耐性肺炎球菌を中心に一 JOHNS 13: 1139-1145, 1997.
- 2) 末武光子, 入間田美保子：耐性肺炎球菌と急性中耳炎の重症化。一現況と対策一 JOHNS 13: 1147-1151, 1997.
- 3) 小林俊光, 末武光子, 保富宗城, 砂川慶介, 原渕保明：反復性中耳炎の病態と治療。耳展 42: 73-97, 1999.
- 4) 杉田麟也, 水口浩一, 藤巻 豊：小児急性中耳炎に対する Sultamicillin 細粒の臨床効果と細菌学的検討。Chemotherapy 41: 1018-1026, 1993.
- 5) Carlin SA, Marchant CD, Shurin PA, Johnson CE, Murdell-Panek D, et al: Early recurrence of otitis media. Reinfection or relapse? J Pediatr 110: 20-25, 1987.
- 6) Barenkamp SJ, Shurin PA, Marchant CD, Karasic RB, Pelton SI, et al: Do children with recurrent Haemophilus influenzae otitis media become infected with a new organism or reacquire the original strain? J Pediatr 105: 533-537, 1984.

(1999年7月29日受稿 1999年10月7日受理)

別刷請求先：〒981 8563 仙台市青葉区台原4-3-21

東北労災病院耳鼻咽喉科 末武光子

Identification of Bacterial Strain at Each Episode of Recurrent Acute Otitis Media

Mitsuko Suetake, M.D., Mihoko Irimada, M.D., Shin Takahashi, M.D.

Kenji Ohyama, M.D. and Kimiko Ubukata, M.D.*

Department of Otolaryngology, Tohoku Rosai Hospital, Sendai

*Institute of Microbiochemistry Tokyo

This study was undertaken to investigate whether each episode of recurrent acute otitis media (rAOM) is caused by the same strain of bacteria or different strains at each episode.

Seventy infants less than 3 years of age, having experienced rAOM for a period shorter than 8 weeks, were selected and included in the present study. The total number of AOM episodes experienced by this group was 282.

At each subsequent episode of AOM, otorrhea and nasopharyngeal swabs were taken for bacterial culture and determination of the MIC for antibiotics. When *S. pneumoniae* was identified, its serotype, and its *pbp*, *ermAM*, and *mecE* genes were also investigated to determine the bacterial species and strains.

S. pneumoniae was the most frequently cultured bacteria with 26 penicillin-sensitive *S. pneumoniae* (PSSP), 65 penicillin insensitive *S. pneumoniae* (PISP), and 50 penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP). *H. influenzae* was the next most frequently cultured bacteria of which 65 were sensitive to penicillin, 27 were found to be β -lactamase-negative ampicillin-resistant (BLNAR) and 17 were found to be β -lactamase positive.

Bacteria cultured from each pair of two successive episodes of AOM were compared as to the identity of the bacteria during the two episodes. In 150 out of 202 pairs (74%), the cultured pathogen was different. In 22 cases in which either PISP or PRSP was the pathogen detected in two consecutive AOM episodes, 15 cases (68%) were found in which the involved strain differed between the two episodes. This study indicates that the pathogen involved in rAOM is likely to differ at each episode of AOM, not only in cases caused by PSSP, but also in those caused by PRSP.

Key words : recurrent acute otitis media, bacterial strain, identity, PRSP
