論 説

変 貌 す る 急 性 感 染 症

— 薬剤耐性菌への対策 —

山中 昇・保富 宗城

The Current Status of Infectious Diseases in Otorhinolaryngology
with Special Emphasis on Acute Otitis Media and Treatment
Strategy for Antimicrobial Resistant Pathogens

Noboru Yamanaka and Muneki Hotomi

(Wakayama Medical College)

The status of infectious diseases in otorhinolaryngology has changed in recent years. Acute otitis media is a common infectious disease among children. Recently, clinical features of the illness have changed by several factors including an increase of antimicrobial-resistant pathogens, altered life style, and derangement of immune responses of the host. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* were identified in about 30% of nasopharyngeal cultures from children with AOM. The isolated strains also had *ermAM* and *mefE* genes that were associated with resistance to macrolides. A study of the changes of *S. pneumoniae* in the nasopharynx by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) showed that the second episode was caused by the reinfection with a different strain rather than by persistence and reemergence of the first strain. Analysis of strains from siblings with AOM by PFGE also suggested that person-to-person transmission of the pathogen can occur among children. A study of the immune responses to *S. pneumoniae* in otitis-prone children showed that about 54% of the patients had subnormal levels of anti-pneumococcal capsular polysaccharide-specific IgG₂.

These factors will be closely associated with the variation of the clinical features of AOM. We should pay much attention to the risks of selecting drug-resistant pathogens by empiric treatment. We should manage AOM with not only antibiotics but also otorhinolaryngological procedures like myringotomy, and washings of the nasopharynx and sinus to eliminate pathogens.

Key words : acute otitis media, treatment, immune response, penicillin-resistant *S. pneumoniae*, pulsed-field gel electrophoresis

はじめに

耳鼻咽喉科領域の多くは外界に直接しており、生体防御の第一線に存在することから、さまざまな感染症の好発部位となる。なかでも中耳炎および副鼻腔炎は耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症である。これらの感染

症の多くは、従来までは経口抗菌薬による治療にて容易に治癒していたが、近年抗菌薬の投与にもかかわらず改善しない難治例や感染を繰り返す反復例が増加し、その臨床像の多様化が問題となっている。このような耳鼻咽喉科領域の急性感染症の変貌に関与する要因としては、

第一には、ペニシリン耐性肺炎球菌や β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌に代表される起炎菌の薬剤耐性化が、第二には集団保育をはじめとする社会生活環境の変化が、第三には感染症の病態における問題すなわち宿主における免疫能の関与が考えられる。そのため、変貌する急性感染症に対して適切な治療を行うには、これらの多様化に関与する要因を適確に把握する必要があるといえる。

本稿では、以上の視点より近年その臨床像が大きく変貌している急性中耳炎を中心に、多様化に関与する要因とそれらへの対応について述べる。

起炎菌の変貌

1) ペニシリン耐性肺炎球菌の現状

急性中耳炎の起炎菌としては、肺炎球菌、インフルエンザ菌およびモラキセラ・カタラーリスが三大起炎菌とされる²³⁾。肺炎球菌はさらに、アメリカ臨床検査標準委員会 (NCCLS) の基準⁴⁾によりペニシリンGの最小発育阻止濃度 (MIC) が 0.06 $\mu\text{g/ml}$ 以下のペニシリン感性肺炎球菌 (PSSP), 0.125~1.0 $\mu\text{g/ml}$ のペニシリン軽度耐性肺炎球菌 (PISP), 2 $\mu\text{g/ml}$ 以上のペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) に分類されるが、近年では、これらの起炎菌の中でも PISP および PRSP の増加が問題となっている^{5)~7)}。1994年11月~1995年3月にかけて行われた「中耳炎・副鼻腔炎臨床分離菌全国サーベイランス」では、5歳以下の乳幼児の急性中耳炎においては、肺炎球菌が12.7%、インフルエンザ菌が28.7%、モラキセラ・カタラーリスが5.0%に分離されている⁸⁾。また、5歳以下の乳幼児より分離された肺炎球菌の47.8%が PISP, 18.8%が PRSP である⁹⁾。ペニシリン耐性肺炎球菌に関しては、耳鼻咽喉科のみならず小児科、内科においても致死性の髄膜炎や難治性肺炎などの市中感染症への関与が問題となっており、1997年より「肺炎球菌等による市中感染症研究会」において詳細な疫学調査が成されている。1998年の報告では、全臨床分離肺炎球菌の約33%が PISP, 約49%が PRSP に急増しているのが現状である¹⁰⁾。

肺炎球菌の薬剤耐性化は β -ラクタム剤の作用標的であるペニシリン結合蛋白 (PBP) の遺伝子に変異し、薬剤親和性が低下するためと考えられている¹¹⁾。肺炎球菌の薬剤感受性に関しては、従来までの MIC による判定では各施設間における肺炎球菌の分離同定から感受性検

査により差が生じることが問題であり、近年では肺炎球菌の薬剤耐性化機序に注目し、分子生物学的手法を用いた *pbp* 遺伝子の変異が検索されている¹²⁾。PCR 法を用いた *pbp1a*, *2x*, *2b* 遺伝子における変異の検討では、急性中耳炎患児鼻咽腔より分離された肺炎球菌の約30%で *pbp1a*, *2x*, *2b* 遺伝子のすべてが変異しており、また、*pbp* 遺伝子の変異に伴いペニシリンGの MIC が増加している (図1)¹³⁾¹⁴⁾。これらの *pbp* 遺伝子の変異によりペニシリン系抗菌薬のみでなくセフェム系抗菌薬への感受性も低下することが報告されているが¹²⁾, *pbp* 遺伝子の変異の検索では、従来の NCCLS の基準で PSSP と判定される株の約39%に、また PISP と判定される株のすべてにセフェム耐性化に関与するとされる *pbp2x* 遺伝子の変異が認められている。今後、このようなペニシリン感性菌の近縁にセフェム耐性化の株が多く存在することが問題と考える。さらにこれらの肺炎球菌の約70%にマクロライド耐性に関与する *ermAM* 遺伝子、*mefE* 遺伝子の発現も認められている (図2)。マクロライド系抗菌薬の耐性は①標的の修飾、②efflux 機構、③不活化の3タイプが知られているが、*ermAM* 遺伝子はマクロライド系抗菌薬の標的である 23SrRNA を修飾するメチラーゼをコードしており、*mefE* 遺伝子は薬剤の排出機構である efflux 機構に関与すると考えられている¹⁵⁾。

以上に述べたように急性中耳炎患児より分離される肺炎球菌の多くは遺伝子変異または薬剤耐性化遺伝子を有しペニシリン系抗菌薬、セフェム系抗菌薬からマクロラ

図1 PCR法によるペニシリン耐性肺炎球菌の検討 (n=63)

図2 肺炎球菌におけるマクロライド耐性遺伝子(*ermAM* 遺伝子, *mefE* 遺伝子)の検討 (n=21)

イド系抗菌薬に対しても耐性化が進んでおり、臨床細菌学的な面からみた急性中耳炎の変貌の一因は起炎菌の薬剤耐性化にあると考えられる。

2) 鼻咽腔における肺炎球菌の変化

急性中耳炎は鼻咽腔に存在する起炎菌が経耳管的に中耳腔に感染し発症することより、従来より薬剤耐性菌による急性中耳炎の難治化の機序としては、薬剤耐性菌が起炎菌の carrier focus である鼻咽腔に長期存在し、繰り返し経耳管的に感染を起こす可能性が考えられてきた⁵⁾。一方、Bernstein ら¹⁶⁾は鼻咽腔におけるインフルエンザ菌と急性中耳炎の発症について検討した結果、鼻咽腔において菌株が変化しながら頻回に感染を繰り返していることを報告している。これらのことは、起炎菌の供給源となる鼻咽腔における細菌の変化が急性中耳炎の病態に大きく影響することを示すものであり、鼻咽腔における細菌の検討が今後重要と考える。

急性中耳炎を繰り返した小児の鼻咽腔より分離された肺炎球菌株の中耳炎エピソードごとの変化を血清型および PCR 法による *pbp* 遺伝子の変異の検索にて検討した結果を表 1 に、パルスフィールド電気泳動法 (PFGE 法) により遺伝子学的に検討した結果を図 3 に示す。約 75% の症例において急性中耳炎のエピソードごとに鼻咽腔から分離される肺炎球菌株が異なっている¹⁴⁾。また症例 C, D, E, H では異なる患児でありながら、PFGE 法に

図3 急性中耳炎患児鼻咽腔における肺炎球菌株の変化(パルスフィールド電気泳動法)
A~H: 症例

より同一の菌株(*)と判定される。さらに、反復性中耳炎患児においても、多くの場合でそれぞれの中耳炎エピソードごとに菌株が異なっていることが PFGE 法により明らかになった(図 4)。この菌株の変化は、*pbp* 遺伝子が高頻度に変異した PRSP 株においても認められ、薬剤耐性菌株が鼻咽腔に長期に存在するのみでなく、異なった菌株が頻回に感染し急性中耳炎を繰り返している

表1 急性中耳炎患児鼻咽腔における肺炎球菌株の変化(血清型, PCR 法による *pbp* 遺伝子の変異)

症例	エピソード間隔 (日)	<i>pbp</i> 遺伝子の変異			マクロライド耐性遺伝子の発現		血清型	PFGE
		<i>pbp1a</i>	<i>pbp2x</i>	<i>pbp2b</i>	<i>mefE</i>	<i>ermAM</i>		
A	84	+	+	+	—	—	NT	同
		+	+	+	—	—	23	
B	17	—	+	—	—	—	10	異
		+	+	+	—	—	23	
C	186 56	—	—	—	—	—	11	異 同
		+	+	+	+	—	19	
		+	+	+	+	—	19	
D	158	+	+	—	+	—	19	異
		—	—	+	+	—	23	
E	142	+	+	+	+	—	NT	異
		—	+	—	+	+	NT	
F	138	—	+	—	+	+	3	異
		—	+	—	—	+	6	
G	298	+	+	+	+	—	19	異
		—	—	—	+	—	3	
H	37	+	—	—	+	—	15	異
		—	—	+	—	—	6	

+: 遺伝子変異あり, 耐性遺伝子発現, —: 遺伝子変異なし, 耐性遺伝子発現なし, A~H: 症例

図4 反復性中耳炎患児鼻咽腔における肺炎球菌の変化

1; 急性中耳炎(1998/9/5), 2; 急性中耳炎(9/17), 3; 急性中耳炎(10/12), 4; 急性中耳炎(11/4), 5; 急性中耳炎(11/12), 6; 急性中耳炎(12/10)

と考えられ, このような感染病態が急性中耳炎の臨床像をより複雑にしていると考えられる。

社会生活環境の変化

急性中耳炎の反復には, 保育所での集団保育¹⁷⁾¹⁸⁾, 狭い住居での生活, 短期間の授乳¹⁹⁾などの社会生活環境の変化に伴う外的因子の関連が指摘されている。伊藤ら²⁰⁾は保育所園児において鼻咽腔より高率に肺炎球菌が分離され, なかでも PRSP の占める割合が高いことを報告し, 集団保育が肺炎球菌の伝播の重要な要因となることを示している。これら保育所などの集団保育においては, 同年齢層の子供同士が密接にまた頻回に接触することが細菌伝播に関与するものと考えられる。さらに, 密接な環境といえる兄弟内での肺炎球菌株の伝播につき PFGE 法により検索したのが図5である。急性中耳炎をともに発症したすべての兄弟間で同一の肺炎球菌株が検出されている。また, B, C, D の兄弟においては異なる兄弟でありながら同一の菌株が検出されている。

また, 授乳状態と中耳炎の罹患との関係を検索した成績によると, 母乳栄養の小児では急性中耳炎の反復を規

図5 急性中耳炎を発症した兄弟間における鼻咽腔分離肺炎球菌の変化

A～E：兄弟，*：同一株

定する1歳までの急性中耳炎罹患率が低下すると報告されている²¹⁾。Harabuchiら²²⁾のインフルエンザ菌に関する検討では、母乳中のインフルエンザ菌外膜蛋白P6抗原特異的分泌型IgAが乳児における鼻咽腔のインフルエンザ菌コロニーの形成を阻害するために、経耳管的感染による中耳炎の罹患を予防することが判明した。

このように、近年の社会生活環境の変化も急性中耳炎の臨床像の多様化の要因と考えられる。

宿主における免疫応答

急性中耳炎の臨床像の変貌の一つである難治化には先に述べた起炎菌の薬剤耐性化が影響していると考えられる。しかしながら、薬剤耐性菌のすべてが難治化する中耳炎を発症するのではなく、鼻咽腔での常在化や不顕性感染も多く存在する。また、免疫学的に未熟な低年齢での中耳炎に難治化が多いことや²³⁾、それぞれの急性中耳炎はエピソードごとに改善するものの頻回に繰り返す反復性中耳炎例が存在することより、従来の起炎菌に目を向けた検討とともに宿主における免疫応答の検討も必要と考える。

反復性中耳炎における宿主の免疫応答の検討は、上気道感染におけるインフルエンザ菌の90%以上が型別不能

菌株であるため、型別不能インフルエンザ菌(NTHi)を中心にされており、現在ではNTHi起炎菌株は中耳炎のエピソードごとに異なるため、すべての菌株に対する共通な免疫を持たない宿主では、1回目の急性中耳炎により誘導された菌株特異的免疫応答では2回目の起炎菌株に対応できずNTHiを免疫学的に排除できないことが中耳炎の反復の原因と考えられている²⁴⁾²⁵⁾。

生後6カ月までに4回以上、1歳までに5回以上の中耳炎を繰り返す例、もしくは2歳までに5回以上の急性中耳炎を繰り返す例を反復性中耳炎と定義し、肺炎球菌が中耳もしくは鼻咽腔より分離された反復性中耳炎患児における血清中の肺炎球菌特異的IgG₂値を荚膜多糖体抗原多価コンポーネントワクチンであるPneumovaxを抗原としたELISA法にて測定したものが図6である。反復性中耳炎患児の約54%に抗体価の低値を認め、肺炎球菌に対する免疫異常が存在することが考えられた。

これらの患児では、インフルエンザ菌の共通抗原である外膜蛋白P6に対する抗体価の加齢に伴う上昇もみられず免疫応答の低下が認められた²⁶⁾。また、反復性中耳炎患児における免疫異常に関しては、これらの細菌抗原のみでなく風疹ウイルス抗原ワクチンに対する抗体産生能の低下²⁷⁾も報告されており、反復性中耳炎患児では従来指摘されている以上に広範囲の免疫異常が存在すると思われる。

急性中耳炎の変貌には起炎菌のみならず、このような宿主の免疫学的側面も影響すると考える。

図6 反復性中耳炎患児における血清中の肺炎球菌特異的IgG₂抗体価(n=27)
■：正常範囲(平均±2S.D.)

耳鼻咽喉科専門医としての対策

従来から薬剤耐性菌に対しては、より強力な抗菌薬の開発という点に目を奪われがちであるが、今までの経験に基づく抗菌薬による治療 (empirical therapy) では、さらなる耐性菌が選択されていく可能性がある。これらの問題への対応としては、治療薬の評価と適切な選択が必要であり、難治化のリスク・ファクターを正確に把握する必要がある。すなわち、中耳炎の臨床スコアによる評価システム (図7) を用いた臨床経過の客観的な評価とともに、リスク・ファクターを考慮し、経験的な抗菌薬選択でなく急性中耳炎の臨床重症度にあわせた治療の選択が望ましいといえる。

また、健康な小児の鼻咽腔にもペニシリン耐性肺炎球菌が頻回に検出されるが、これらの小児がすぐに感染症を引き起こすことはない。すなわち健康な生体は細菌やウイルスなどの外来性の異物を免疫により排除することができる。何らかの原因により生体の免疫能で排除できないほどに細菌が増加した場合に感染症が引き起こされる。したがって感染症の治療としては、生体の免疫能が処理できる細菌量にまで減量すれば良いわけで、必ずしも除菌する必要はないと考える。このような細菌の減量という考えから、薬剤耐性菌の急増という現状においても感染症の原則である排膿にもう一度目を向ける必要がある。すなわち中耳炎に対する鼓膜切開、排膿、副鼻腔炎に対する鼻汁吸引、洗浄、ネフライザー療法の有用性

が再認識され耳鼻咽喉科専門医による治療のなかで処置の重要性が再認識される。

このような変貌する感染症に対しては、今後は効果的な予防法の開発が重要といえる。すなわち、ワクチンなどによる中耳炎の予防である。現在では、鼻咽腔をはじめとする経粘膜 (経鼻) ワクチンの開発研究^{28)~30)}が行われているが、動物実験ではその有用性が示されているものの臨床応用に至っていない。今後有効な予防法の開発も必要と考える。

まとめ

急性中耳炎に代表される耳鼻咽喉科感染症は近年、薬剤耐性菌の出現や授乳期間の短期化、集団保育などの社会生活環境の変化とともに大きく変貌している。代表的な起炎菌の一つである肺炎球菌は、ペニシリン耐性肺炎球菌が急増するとともに急性中耳炎のエピソードごとに菌株が異なりながら頻回に感染しており、兄弟間での接触によって伝播するものと考えられる。また反復性中耳炎においては血清中の肺炎球菌特異的 IgG₂ の低値を認め、宿主の免疫学的側面も影響すると考えられる。これらの多様化する急性上気道感染症に対しては、生体の免疫能が処理できる細菌量にまで減量することが重要であり、鼓膜切開、鼻腔洗浄、ネフライザー療法などの耳鼻咽喉科処置の重要性が再確認される。

症 状			
発熱	0: ≤37℃	1: 37.1~37.9℃	2: ≥38℃
耳痛	0: なし	1: 軽度	2: 強度
啼泣	0: なし	1: 軽度	2: 強度
鼓膜所見

発赤	0: なし	1: 軽度	2: 強度
腫脹	0: なし	1: 軽度	2: 強度
光錐減弱	0: なし	1: 軽度	2: 強度

図7 中耳炎スコアリング・システム

参考文献

- 1) 山中 昇, 保富宗城: 中耳炎難治化の要因. 小児科 40 : 1093~1099, 1999.
- 2) 馬場駿吉: 耳鼻咽喉科領域の感染症 —その検出菌の動向と薬剤選択—. JOHNS 4 : 525~528, 1988.
- 3) 大山 勝: 耳鼻咽喉科領域感染症. 化学療法領域 11 増 : 30~36, 1995.
- 4) National committee for clinical laboratory standards : Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100-S8 (Vol. 18, No. 1). National committee for clinical laboratory standards, Villanova, PA, 1998.
- 5) 杉田麟也: 小児急性中耳炎検出菌と薬剤感受性. JOHNS 13 : 1139~1145, 1997.
- 6) 杉田麟也: 耳鼻咽喉科領域の主要な感染症の原因菌の変遷. 化学療法領域 11 : 26~33, 1995.
- 7) 宇野芳史: Penicillin 耐性肺炎球菌による幼児急性中耳炎の臨床的, 細菌学的検討. 化学療法 46 : 396~403, 1998.
- 8) 馬場駿吉, 大山 勝, 形浦昭克, 他: 中耳炎・副鼻腔炎臨床分離菌全国サーベイランス(第1報) —中耳炎・副鼻腔炎からの分離菌頻度—. 日耳鼻感染誌 14 : 71~83, 1996.
- 9) 馬場駿吉, 大山 勝, 形浦昭克, 他: 中耳炎・副鼻腔炎臨床分離菌全国サーベイランス(第2報) —経口抗菌薬に対する分離菌の感受性—. 日耳鼻感染誌 14 : 84~98, 1996.
- 10) 生方公子: 第2回肺炎球菌等による市中感染症研究会 —議事録—(紺野昌俊編). 24頁, 明治製菓株式会社, 東京, 1999.
- 11) 生方公子, 紺野昌俊: ペニシリン耐性肺炎球菌の臨床分離株における薬剤耐性機構について —ペニシリン結合蛋白とPBP2B遺伝子の解析—. Chemotherapy 42 : 1225~1235, 1994.
- 12) Ubukata K, Murakai O, Igarashi A, et al : Identification of penicillin and other beta-lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae* by polymerase chain reaction. J Infect Chemother 3 : 190~197, 1998.
- 13) 保富宗城, 島田 純, 鈴木正樹, 他: PCR法による急性中耳炎患児鼻咽腔よりのペニシリン耐性肺炎球菌の検出. 日耳鼻 101 : 924~930, 1998.
- 14) 島田 純, 山中 昇, 保富宗城, 他: 小児上気道感染における起炎菌の分子生物学的検討 —小児急性中耳炎における肺炎球菌の検討—. 日耳鼻(印刷中)
- 15) 紺野昌俊, 生方公子: β -ラクタム系薬とマクロライド系薬耐性機構. 改訂ペニシリン耐性肺炎球菌. 108~110頁, 協和企画通信, 東京, 1999.
- 16) Bernstein JM, Dryja D, Loos B, et al : Restriction fragment mapping of nontypeable *Haemophilus influenzae*; a new tool to study this middle ear pathogen. Otolaryngol Head Neck Surg 100 : 200~206, 1989.
- 17) 小林俊光, 末武光子, 保富宗城, 他: 反復性中耳炎の病態と治療. 耳展 42 : 73~97, 1999.
- 18) 紺野昌俊: 再検討が迫られる市中感染症 —PRSP, BLNARを中心に—. Jpn J Antibiol 52 Suppl B : 105~107, 1999.
- 19) Faden H, Harabuchi Y, Yamanaka N, et al : The influence of feeding status on nasopharyngeal colonization and otitis media in infants; protective role of breast milk antibody. Recent Advances in Otitis Media (ed by Mogi G, Honjo I, Ishii T, et al). pp 485~488, KUGLER Publications, Amsterdam, 1993.
- 20) 伊藤真人, 白井明子, 巽亜希子, 他: 保育園児の鼻咽腔ペニシリン耐性肺炎球菌. 耳鼻臨床 92 : 1071~1079, 1999.
- 21) Teele DW, Klein JO and Rosener BA : Epidemiology of otitis media in children. Ann Otol Rhinol Laryngol 89 Suppl 68 : 5~6, 1980.
- 22) Harabuchi Y, Faden H, Yamanaka N, et al : Human milk secretory IgA antibody to nontypeable *Haemophilus influenzae*; possible protective effects against nasopharyngeal colonization. J Pediatr 124 : 193~198, 1994.
- 23) 末武光子, 入間田美保子: 耐性肺炎球菌と急性中耳炎の難治化. JOHNS 13 : 1147~1151, 1997.
- 24) Yamanaka N and Faden H : Antibody response to outer membrane protein of nontypeable *Haemophilus influenzae* in otitis-prone children. J Pediatr 122 : 122~128, 1993.
- 25) Yamanaka N and Faden H : Local antibody response to P6 of nontypeable *Haemophilus influenzae* in otitis-prone and normal children. Acta Otolaryngol (Stockh) 113 : 524~529, 1993.
- 26) Hotomi M, Yamanaka N, Saito T, et al : Antibody responses to the outer membrane protein P6 of nontypeable *Haemophilus influenzae* and pneumococcal capsular polysaccharides in otitis-prone children. Acta Otolaryngol (Stockh) 119 : 703~707, 1999.
- 27) Prellner K, Harsten G, Lofgren B, et al : Responses to rubella, tetanus, and diphtheria vaccines in otitis-prone and non-otitis prone children. Ann Otol Rhinol Laryngol 99 : 628~632, 1990.
- 28) Hotomi M, Saito T and Yamanaka N : Specific mucosal immunity and enhanced nasopharyngeal clearance of nontypeable *Haemophilus influenzae* after intranasal immunization with outer membrane protein P6 and cholera toxin. Vaccine 16 : 1950~1956, 1998.
- 29) 山中 昇: 反復性中耳炎の治療. JOHNS 13 : 1152~1157, 1997.
- 30) 山中 昇: 反復性中耳炎とワクチン予防の可能性. 耳鼻臨床 87 : 869~877, 1994.

(別刷請求先: 山中 昇
〒641-0012 和歌山市紀三井寺811-1
和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科学教室)