耳鼻咽喉科処置

—鼻咽腔処置の有用性—

伊藤 真人・白井 明子・吉崎 智一
西村 俊郎・三輪 高喜・古川 仩

The Efficacy of Nasopharyngeal Topical Treatment

Makoto Ito, Akiko Shirai, Tomokazu Yoshizaki, Toshiro Nishimura,
Takaki Miwa and Mitsuru Furukawa

(Kanazawa University)

Recently, a rapid increase in penicillin resistant pneumococci has been reported in most areas of the world. These penicillin resistant bacteria are becoming less susceptible to other commonly prescribed oral antimicrobial drugs, including extended-spectrum cephalosporins. Also, a rapid spread of ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* in children with respiratory tract infections has been reported in Japan. Therefore, we carried out clinical and bacteriological studies of topical treatment of the nasopharynx in patients with pediatric acute otitis media at 3 general hospitals and 6 clinics.

Between February and May 2000, 30 strains of *Streptococcus pneumoniae* and 19 strains of *Haemophilus influenzae* were isolated from the nasopharynx in 42 children with acute otitis media. Of the 30 *Streptococcus pneumoniae*, penicillin G resistant *S. pneumoniae* (PRSP) and penicillin G intermediately resistant *S. pneumoniae* (PISP) accounted for 55% and 10% of the total, respectively. On the other hand, 26% of the 19 *Haemophilus influenzae* were β -lactamase-negative ampicillin-resistant (BLNAR) strains.

The bacteriological efficacy of topical treatment of the nasopharynx combined with appropriate oral antimicrobial drugs in patients with PRSP, PISP and BLNAR was 57%, 50% and 60%, respectively. On the other hand, the bacteriological efficacy of only oral antimicrobial drugs in patients with PRSP, PISP and BLNAR was 20%, 43% and 63% respectively. These results suggest that the success rate of the sterilization of pediatric nasopharynxes using a topical treatment combined with oral antimicrobial drugs is higher than treatments using only oral antimicrobial drugs.

Key words : topical treatment, ampicillin resistant *Haemophilus influenzae*, acute otitis media, penicillin G resistant *S. pneumoniae*

はじめに

近年、市井感染症である小児の急性中耳炎や気管支炎の病態に急激な変化がみられている。従来抗菌剤の内服投与で速やかに軽快・治癒していたはずのこれらの感染症だが、抗菌剤の内服投与では改善しない難治例や、抗菌剤を止めるとすぐに再発を繰り返す反復例が増えてきている。これは急性中耳炎起炎菌である肺炎球菌、イン

フルエンザ菌、モラキセラ・カタラリスなどの細菌の薬剤耐性化が主な原因であると考えられている。すなわち、ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP: penicillin G resistant *S. pneumoniae*, PISP: penicillin G intermediately resistant *S. pneumoniae*）や、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン軽度耐性インフルエンザ菌（BLNAR: β -lactamase-negative ampicillin-resistant）などの細菌が、治療に抵抗性で菌株

が変化しながら患児の鼻咽腔に長期に存在し続けることが知られている。さらには難治性・反復性の急性中耳炎や気管支炎の増加に加え、これら耐性菌による大葉性肺炎や細菌性髄膜炎などの致死率のきわめて高い重篤例の報告も増加傾向にあり、臨床上的問題となっている^{1)~3)}。

しかし、これらの鼻咽腔に存在する中耳炎起炎菌は、いつも病原性を発揮するわけではないことも事実である。つまり鼻咽腔に菌がいるからといって、通常は全くの無症状か鼻副鼻腔炎症状しかみられないことも多く⁴⁾⁵⁾、ウイルス感染などを契機として強い病原性を発現すると考えられている。むしろ正常な免疫能の獲得のためには、鼻咽腔周辺の感染症は1度は通らなければならぬものであるともいえる。したがって、鼻咽腔からPRSPが検出されても、徹底的な除菌が必要となるような症例は限られている⁶⁾。通常の中耳炎では、鼻咽腔の細菌は除菌されなくとも、減量するだけで治療としては十分に有効である場合が多いのだが、こと難治例では1度は完全な鼻咽腔の除菌を行う必要に迫られる⁷⁾。しかしながら現実には、PRSPを鼻咽腔から消し去ることは難しく、適切な治療を行うためには、現在使用可能な内服抗菌剤の併用効果の検討や、その他の治療法を組み合わせた場合の効果の検討が必要である⁸⁾。

そこで今回、これらの鼻咽腔細菌に対する鼻咽腔への直接的な処置である鼻咽腔処置の有効性を検討した。対象は小児の急性中耳炎症例で、臨床効果の検討と細菌学的効果の検討を行ったので報告する。

方 法

対象は2000年2月から同年5月までに、金沢大学医学部附属病院（金沢市）および石川県内にある2つの総合病院耳鼻咽喉科、6つの耳鼻咽喉科診療所を受診した6歳以下の急性中耳炎罹患児42例である。

まず初診時、急性化膿性中耳炎と診断された症例について、山中らの重症度分類⁹⁾に準じた方法を用いて薬剤投与前の重症度を判定した（図1）。急性中耳炎の起炎菌の同定は耳漏や中耳貯留液を用いた中耳からの細菌検出が基本といえるが、これらの検体からの菌検出率は一般に低いことが知られている¹⁰⁾。また自然穿孔のない症例では、鼓膜切開を行って検体採取を行う必要があるが、全例に鼓膜切開を治療の前後に行うことは難しい。一方で、今回検討した鼻咽腔からの検出細菌は、急性中耳炎児においては中耳検出菌との一致率がきわめて高く、さ

らに検出率も高率であるので、本研究においては細菌学的検討のための検体はすべて鼻咽腔から採取した。したがって今回の細菌学的検討は、なかば常在菌のように鼻咽腔に存在する肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスに対する治療の効果をみたものである。

鼻咽腔ぬぐい液の採取には、シードスワブ2号（栄研）を用い患児の前鼻孔から鼻咽腔後壁に突き当たるまで挿入し、数回回転させて引き抜いた¹¹⁾。細菌検査は各施設で従来用いられている方法で行い、初診時と効果判定時には同一の細菌検査法を使用した。

鼻咽腔処置には通常の咽頭巻綿子を患児の大きさによって先端の角度を適宜調節した上で使用し、ルゴール液（1%ヨウ化カリウム、0.5%ヨウ素）を1週間に2～3回、2週間塗布した。初診時に患者および家族に対して、近年薬剤耐性菌の増加によって中耳炎が治りにくくなってきていることを説明し、特に炎症が強く肥大したアデノイドがある場合、処置後に出血する場合がある旨あらかじめ説明の上、処置の承諾を得られた症例のみを対象症例とした。

治療開始後、1週目および2週目に鼻咽腔細菌検査を再度行い、細菌学的効果を判定するとともに、投与開始後1週間目の臨床所見の改善度をもとに、耳鼻咽喉科領域抗菌薬薬効判定基準¹²⁾に準じて臨床効果の判定を行い、著効、有効、やや有効、無効の4通りに分類した。今回の検討は多施設共同研究であり、個々の施設の日常診療を基本として鼻咽腔処置を併用した場合の効果をみため、併用療法は抗菌剤などの内服治療を含め併用を可とし、鼻漏を認める場合には積極的に鼻処置やネブライザー（CMX、ベストロン耳鼻科用[®]）を併用した。

今回われわれは、鼻咽腔への直接的な治療である鼻咽腔処置を通常の日常臨床に併用して検討を行ったが、比較のため昨年われわれが行った小児急性中耳炎症例に対する、セフジトレン・ピボキシル（CDTR-PI、メイアクト[®]）の2倍量投与の効果⁸⁾を示し比較検討した。セフジトレン増量投与調査は、今回調査と同様のプロトコールおよび臨床効果判定基準を用いたものである。対象は1999年2月から同年5月までに、石川県内にある5病院耳鼻咽喉科を受診した12歳以下の急性中耳炎罹患児144例について検討した。そのうち脱落症例を除き、初診時の鼻咽腔培養検査にてペニシリン耐性肺炎球菌、および耐性インフルエンザ菌が検出されたのは56例であった。

統計学的検討には χ^2 検定（Fisherの直接法）を用い、

***投与開始時の重症度分類のための Clinical Score**

- a. 症状
- 耳痛： 0. なし 1. 軽度～中等度 2. 中等度・高度
- 耳閉感：0. なし 1. 軽度 2. 中等度・高度
- 啼泣： 0. なし 1. 中等度 2. 高度
- 発熱： 0. なし(<37℃) 1. 中等度(37～37.5℃) 2. 高度(>37.5℃)
- b. 鼓膜所見
- 発赤： 0. なし 1. 軽度 2. 中等度 3. 高度
- 膨隆： 0. なし 1. 中等度 2. 高度
- 光錐の減弱： 0. なし 1. 中等度 2. 高度
- 中耳分泌物量：0. なし 1. 少量 2. 中等量 3. 多量
- c. 鼻腔所見
- 鼻漏： 0. なし 1. 中等度 2. 強度
- 性状： 0. 漿液性 1. 粘液性 2. 膿性
- 後鼻漏：0. なし 1. 中等度 2. 強度
- d. ティンパノグラム：0. A 型 1. C 型 2. B 型
- (もし施行していれば記入下さい)

***経過中（7 日後、14 日後）の評価項目**

初診時項目のうち以下の4項目で評価を行う

- 耳痛： 0. なし 1. 軽度～中等度 2. 中等度～高度
- 耳閉感：0. なし 1. 軽度 2. 中等度～高度
- 鼓膜発赤： 0. なし 1. 軽度 2. 中等度 3. 高度
- 中耳分泌物量：0. なし 1. 少量 2. 中等量 3. 多量

図 1 臨床効果判定基準

初診時の重症度分類のための判定基準では、各項目の合計点数がどれか一つでも 4 点以上であるものを重症例とした。
(伊藤真人ら：耳鼻臨床 93：509～516, 2000⁸⁾より引用)

P < 0. 05 を有意とした。

結 果

急性中耳炎罹患児全 42 例中、併用療法として抗菌剤の内服治療を行った症例は 27 例であり、使用した抗菌剤は AMPC もしくは ABPC が 5 例、CDTR-PI もしくは CFPN-PI が 20 例であり、その他に CFDN、CFTM-PI がそれぞれ

1 例であった。また鼻処置は 0. 03%エピネフリン液の噴霧と、鼻漏の吸引を行った症例が 30 例、さらにベストロンのネブライザーを施行した症例が 4 例であった。他の 8 例は鼻処置は併用しなかった。

全症例 42 例中、肺炎球菌が検出された症例は 30 例 (71%) で、インフルエンザ菌は 19 例 (45%)、モラキセラ・カタラーリスは 6 例 (14%) から検出された。これらの

表 1 肺炎球菌検出率

	急性中耳炎 症例数	肺炎球菌 検出数 (検出率)	検出数 (検出率)		
			PSSP	PISP	PRSP
鼻咽腔処置調査	42	30 (71%)	3 (7%)	4 (10%)	23 (55%)
セフジトレン調査	144	118 (82%)	33 (23%)	51 (35%)	34 (24%)

PSSP : penicillin G susceptible *S. pneumoniae*, PISP : penicillin G intermediately resistant *S. pneumoniae*, PRSP : penicillin G resistant *Streptococcus pneumoniae*

図 2 年齢別肺炎球菌検出率

図 3 セフジトレン調査時の年齢別肺炎球菌検出率

(伊藤真人ら：耳鼻臨床 93：509～516, 2000⁸⁾より引用)

中耳炎起炎菌が全く検出されなかった症例は 3 例 (7%) であり, 反対に複数菌として検出された症例は 14 例 (33%) であった。このうち 3 例 (7%) では 3 菌種ともに検出された。

肺炎球菌検出率を表 1 に示す。全症例 42 例中肺炎球菌が検出された 30 例 (71%) のうち PRSP は 23 例 (肺炎球菌検出例の 77%), PISP は 4 例 (同 13%) を占めており, これら両者を合わせると肺炎球菌検出例の 90%, 全 42 例中では 64% がペニシリン耐性肺炎球菌であった。これを年齢別にみたものが図 2 である。患児数は 1 歳から 2 歳までが最も多く, 3 歳以上の患児は全体の 24% に過ぎなかった。また既往歴をみると 19 例 (45%) に難治性あるいは反復性中耳炎の既往が認められた。

一方セフジトレン調査では, 全症例 144 例中 118 例 (82%) から肺炎球菌が検出されており, このうち PRSP は

34 例 (肺炎球菌検出例の 29%), PISP は 51 例 (同 43%) を占めており, これら両者を合わせると肺炎球菌検出例の 72% がペニシリン耐性肺炎球菌であった (表 1)。これを年齢別にみたものが図 3 である。

インフルエンザ菌検出率を示したのが表 2 である。インフルエンザ菌が検出された 19 例 (45%) のうち軽度耐性菌 (BLNAR) は 5 例 (インフルエンザ菌検出例の 26%) に認められた。セフジトレン調査においてインフルエンザ菌は, 144 例中 70 例 (49%) から検出され, このうち軽度耐性菌・BLNAR は 17 例 (インフルエンザ菌検出例の 24%) に認められた。

各耐性菌の細菌消失率を図 4 に示す。本治療開始後, 1 週間目で細菌が消失したものと, 2 週間目で消失したものを合わせたもので, PRSP では 57%, PISP では 50%, BLNAR では 60% の症例で耐性菌は消失した。一方で, セ

表2 インフルエンザ菌検出率

	急性中耳炎 症例数	インフルエンザ菌 検出数 (検出率)	検出数 (検出率)		
			感性菌	BLNAR	β-ラクタマーゼ産生菌
鼻咽腔処置調査	42	19 (45%)	14 (33%)	5 (12%)	0 (0%)
セフジトレン調査	144	70 (49%)	50 (35%)	17 (12%)	3 (2%)

フジトレン調査では PRSP では 20%, PISP では 43%, BLNAR では 63%の症例で耐性菌は消失した (図5)。

治療開始後1週間目の重症度スコアの改善度から、耳鼻咽喉科領域抗菌薬薬効判定基準に準じて有効率を判定したものが図6である。「著効」、「有効」、「やや有効」を合わせると PRSP で 83%, PISP で 100%, BLNAR で 100%で症状の改善が得られており、セフジトレン調査における臨床効果とほぼ同等の結果であった。「やや有効」の一部症例と「無効」と判定された症例の多くは、治療開

始後1週間目の効果判定時に中耳貯留液が残存していた症例である。また抗菌剤を併用しなかった14例をみると、10例(71%)でやや有効以上の効果がみられたのに対し、抗菌剤を併用した28例では25例(89%)で同様の効果が確認された。

考 察

小児の急性中耳炎は抗菌剤が広く使用され始めてからは、鼓膜切開・排膿等の局所処置を行わずとも、抗菌剤

図4 鼻咽腔検出細菌の治療後菌消失率

図5 セフジトレン調査時の細菌消失率

(伊藤真人ら：耳鼻臨床 93:509～516, 2000⁸⁾より引用)

図6 鼻咽腔処置治療の臨床効果

の内服投与のみによって容易に治癒しうと考えられ、耳鼻咽喉科以外の医師が治療にあたるケースもしばしば見受けられるのが現状である。そのため細菌学的な検討や治療効果の適切な判定も行われないままに、抗菌剤が漫然と使用されてきたようにも思われる。

ところが近年、有効性が期待される薬剤を常用量で投与しても症状の改善がみられない難治例や、投与期間中は症状はいったんは改善するものの、投与を中止するとすぐに再燃するような反復例が急激に増加している。これら耐性菌が関与すると思われる急性中耳炎症例に対しては、入院の上点滴静注による抗菌剤の投与により、通常症状のコントロールは可能であるが、よほどの難治例や反復例を除いては入院点滴治療を全例に行うことは現実には難しい。そこで現在使用可能な内服抗菌剤の併用効果の検討や、物理的に菌の減量を図ることを目標とした局所療法と、抗菌剤療法との併用効果の検討が急務といえる。

今回急性中耳炎症例に対して鼻咽腔細菌検査を行い、急性中耳炎の3大起炎菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラキセラ・カタラーリスについて、細菌叢の変化を検討した。前述のように鼻咽腔から検出される細菌と中耳検出菌との一致率は高いが、鼻咽腔から菌が検出されたからといってすべてが中耳炎を直接引き起こしているとは限らないことは明らかである。これらの細菌は幼小児鼻咽腔のなかば常在菌の性格を持つものであるとともに、鼻腔内からもしばしば検出される細菌であることも事実である。鼻咽腔の培養検査においては鼻腔内の細菌が混入するのは避けられないが、鼻咽腔は後鼻漏として鼻腔細菌が流れ落ちる部位であり、本研究において

鼻腔と鼻咽腔の細菌採取部位を厳密に分ける必要はないものと考えられる。

今回の調査の年齢分布をみると、2歳以下の症例がきわめて多いことが特徴である。一方で、セフジトレン調査をはじめとした通常の小児急性中耳炎調査では、年齢分布のピークは4～5歳にみられるのに対し、今回のピークは低年齢化しているが、これは今回の調査が初発例ばかりではなく難治例や再発例を積極的に取り入れていることにもよると考えられる。今回、難治性あるいは反復性中耳炎の既往があるものは45%に及んでおり、その他の症例も過去に急性中耳炎の既往を持つものが多くみられた。

このことが、肺炎球菌に占める耐性菌の割合にも影響を及ぼしている可能性がある。今回肺炎球菌検出例の90%が耐性菌であり、これはセフジトレン調査の72%と比べても高率であったが、耐性菌のなかでもPRSPの割合がセフジトレン調査に比べて高い値であった。このことは耐性菌、特にPRSPと急性中耳炎の難治化との間に関連があることを示唆するものである。

今回鼻咽腔処置の併用療法として、抗菌剤の内服治療を行った症例は27例であり、他の15例は併用薬剤を使用せずに局所治療のみを行った。近年急性中耳炎の軽症例に対する抗菌剤治療の必要性の是非が問われているが、今回の検討でもある程度の症例では抗菌剤の内服治療を行わなくとも急性中耳炎は改善した。使用した抗菌剤の種類は、急性中耳炎の第1選択薬といえるAMPCもしくはABPCが5例であったが、今回の対象症例が難治性・反復性の急性中耳炎例を積極的に扱ったことからか、CDTR-PIもしくはCFPN-PIといった耐性菌に抗菌力が強

い抗菌剤が選択された症例が20例と多くみられた。

治療効果をみると、臨床効果はセフジトレン調査とほぼ同程度であった。今回の症例の多くが難治性・反復性の既往を持つものであり、抗菌剤のみでの治療の限界があるという事実を考慮すると、補助療法としての鼻咽腔処置の有用性が示唆される。

今回われわれは通常行われている、抗菌剤内服療法等に加えて鼻咽腔への直接的な処置である鼻咽腔処置を併用し、臨床効果の検討と細菌学的効果（除菌率）の検討を行ったが、その結果を昨年われわれが行った小児急性中耳炎症例に対するセフジトレン・ピボキシル（CDTR-PI, メイアクト[®]）の2倍量投与の効果⁸⁾と比較検討した。細菌消失率をみると、セフジトレンの2倍量投与調査ではPISPやBLNARでは40～60%の除菌率であるが、PRSPではわずか20%の症例でのみ除菌が可能であったのに対し、鼻咽腔処置群では特にPRSPにおいて、除菌率が約60%と有意に高率であった（ $P < 0.05$ ）。先のセフジトレンの調査結果をはじめ、一般に経口抗菌剤による鼻咽腔PRSPの除菌は20～30%程度が限界であるとの報告が多いことから、鼻咽腔処置を補助療法として併用するのは有用と思われる。

ただし、今回鼻咽腔処置を施行した症例のなかにも治療に抵抗性で、その後入院の上、抗菌剤の点滴治療が必要となった症例もみられた。鼻咽腔処置は決して万能の治療法ではなく、また単独で十分な効果を発揮する治療でもないが、抗菌剤や鼓膜の切開排膿、鼻腔処置やネブライザー療法などの総合的な治療の一環として行う価値のある補助治療であると考えられる。

まとめ

1. 鼻咽腔処置の有用性について、小児の急性中耳炎症例を対象として、特に上咽頭細菌叢に及ぼす影響について検討した。

2. 急性中耳炎起炎菌である肺炎球菌の薬剤耐性菌（PRSP）に対する除菌効果は、経口抗菌薬の単独療法を上回るものであった。

3. 鼻咽腔処置治療を併用しても、反復・難治化した症例もみられたが、総合的な治療の一部として鼻咽腔処置は取り入れる価値があるものと思われた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究にご協力頂きました福田耳鼻

喉科・福田 学先生、渡辺耳鼻咽喉科・渡辺幸夫先生、上出耳鼻咽喉科・上出文博先生、竹下耳鼻咽喉科・竹下 剛先生、瓢箪町耳鼻咽喉科・石丸幹夫先生、安田耳鼻咽喉科・安田健二先生、国立金沢病院耳鼻咽喉科・杉盛 恵先生、恵寿総合病院耳鼻咽喉科・浦本直紀先生に深謝の意を表します。

本論文の要旨は、日本耳鼻咽喉科学会地方部会社会医療部保険医療委員会第37回中部ブロック会議のシンポジウム「耳鼻咽喉科処置の有用性とその評価」において発表した。

参考文献

- 1) 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.
- 2) Seki H, Kasahara Y, Ohta K, et al.: Antimicrobial activities of cefditoren against respiratory pathogens isolated from children in Japan. J Infect Chemother 5: 16～20, 1999.
- 3) Seki H, Kasahara Y, Ohta K, et al.: Increasing prevalence of ampicillin-resistant, non-beta-lactamase-producing strains of *Haemophilus influenzae* in children in Japan. Chemotherapy 45: 15～21, 1999.
- 4) 伊藤真人, 白井明子, 巽重希子, 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.
- 5) 伊藤真人, 古川 円: 集団保育と耐性菌の伝播. 変貌する急性中耳炎 (山中 昇編). 100～117頁, 金原出版, 東京, 2000.
- 6) 伊藤真人, 白井明子, 窄中香織, 他: 1歳6ヵ月児における鼻咽腔ペニシリン耐性肺炎球菌の検出率. 耳展 43: 540～546, 2000.
- 7) 杉田麟也: 耳鼻咽喉科感染症におけるペニシリン低感受性肺炎球菌の問題点. 臨床と微生物 22: 193～202, 1995.
- 8) 伊藤真人, 吉崎智一, 西村俊郎, 他: 急性中耳炎に対するCDTR-PI増量投与の検討. 耳鼻臨床 93: 509～516, 2000.
- 9) 島田 純, 保富宗城, 山中 昇, 他: 急性中耳炎における鼻咽腔細菌検出と予後の検討. 日耳鼻感染誌 17: 56～60, 1999.
- 10) 生方公子: 細菌検査法と中耳炎からの検出菌. 変貌する急性中耳炎 (山中 昇編). 53～62頁, 金原出版, 東京, 2000.
- 11) 紺野昌俊, 生方公子: 肺炎球菌の検出と感受性測定時の留意点. 改訂ペニシリン耐性肺炎球菌 (紺野昌俊編). 117～129頁, 協和企画通信, 東京, 1999.
- 12) 馬場駿吉: 耳鼻咽喉科疾患. 臨床薬物治療学体系 (海老原昭夫編) 4臨床薬効評価. 320～332頁, 情報開発研究所, 東京, 1987.

原稿受付: 平成13年1月30日

原稿採択: 平成13年8月3日

別刷請求先: 伊藤真人

〒920-8640 金沢市宝町13-1

金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻
脳病態医学講座・感覚運動病態学