小児耐性肺炎球菌性急性中耳炎の治療

長谷川賢作・松田 英賢*・裕田 猛真
竹内 裕美・北野 博也

Treatment of Acute Otitis Media Caused by Penicillin
Resistant *Streptococcus Pneumoniae*

Kensaku Hasegawa, Takema Sakota, Hiromi Takeuchi and Hiroya Kitano

(Tottori University School of medicine)

Eiken Matsuda

(Yoka Public Hospital)

The increase of infant cases of acute otitis media caused by penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) presents a formidable problem and has, in recent years, both hampered and prolonged medical treatment. From March 2001 to March 2002, we enforced a bacteriological examination aimed at germs of nasopharyngeal origin in an effort to identify the pathogen responsible for 292 cases of acute otitis media at our hospital. The detection frequency of PRSP was 93/292 (31.8%). The age of the patients ranged from three months to 61 years and 85 (91.4%) were infants. In 70 of these 85 cases, we were able to achieve a good outcome. In this series, we examined the treatment progress in these 70 infant cases.

In 27 of these 70 cases (38.6%), PRSP was detected alone. The simultaneously detected bacteria types were *Haemophilus Influenzae* (H.I) in 24 cases (34.3%), *Moraxella Catarrhalis* (M.C) in 8 cases (11.4%) and H.I+M.C in 7 cases (10.0%).

Although gender, the existence of mixed infections and the kind of antibiotics initially prescribed were not found to have had a significant effect on the outcome, both age and the existence of eardrum incision did appear to influence the duration of the therapeutic period.

Key words : acute otitis media, penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*, antibiotics, eardrum incision, therapeutic period

はじめに

肺炎球菌は小児急性中耳炎の起炎菌の40～50%を占めるといわれている¹⁾。近年、耐性肺炎球菌を起炎菌とする小児急性中耳炎の増加が問題となり、難治化・遷延化を引き起こしている²⁾³⁾。急性中耳炎は、生後3歳までに50～71%の小児が少なくとも1回は罹患する疾患であり⁴⁾、市中病院における外来診療においてはありふれ

た疾患である。しかし、日常診療において治療に難渋する症例が増えてきたため、われわれは2000年に発表された保富ら⁵⁾の小児急性中耳炎治療に関するクライテリアに沿って、耐性肺炎球菌性急性中耳炎の治療を行ってきた。本論文では、われわれの行ってきた治療の実態を評価することを目的として、初診時に投与した抗生物質の種類、初診時年齢、鼓膜切開の有無と治癒期間等につい

て検討したので報告する。

対象および方法

対象は、2001 年 3 月から 2002 年 3 月までに公立八鹿病院耳鼻咽喉科を受診した急性中耳炎の患者 292 症例である。初診時にすべての急性中耳炎の患者より経鼻的に上咽頭から擦過して採取した検体は、輸送用媒地である Seed-swab[®] 2 号を用いて室温保存し、同日の午後に中央検査室で BTB 乳糖寒天培地、チョコレート寒天培地および羊血液寒天培地で CO₂ を添加して純培養した。純培養後のコロニーの分離に際して、肺炎球菌の同定にはオプソニンテストと胆汁酸テストを参考とした。薬剤感受性試験はマイクロスキャン社の MICroFAST 3J[®] を使用して、微量液体希釈法に準じた方法で検討した。検体提出後 4～5 日で薬剤耐性試験の結果が得られ、肺炎球菌のペニシリンに対する最小発育阻止濃度をもとに、それぞれの菌の耐性を判定した。

耐性肺炎球菌が分離された小児症例は、84 症例、85 検体であった。このうち 1 症例は、急性中耳炎がほぼ治癒した後に反復増悪した症例で、延べ数としては 85 症例となった。今回は、以下の項目について検討したので報告する。

検討項目は、混合感染の有無、初診時投与抗生物質の種類、初診時投与抗生物質の投与日数、投与量、重傷度別平均治癒期間、初診時年齢、性別、鼓膜切開の有無と

治癒期間とした。

結 果

2001 年 3 月から 2002 年 3 月までの間に急性中耳炎と診断した症例で、耐性肺炎球菌が検出された小児症例は 85 症例で、症例の内訳は男児 40 症例、女児 45 症例、平均年齢 3.4 歳であった。症例の年齢分布は 3 ヶ月から 9 歳であり、この年齢分布を図 1 に示す。これらの小児症例のうち急性中耳炎の治療完遂できた症例は 70 症例 (82 %) であり、検討期間中に入院治療となった症例は 3 症例であった。よってわれわれは、治癒までの経過が観察できた 70 症例について以下の検討を行った。

上咽頭より耐性肺炎球菌と同時に検出された菌種はインフルエンザ桿菌とモラクセラ菌であり、インフルエンザ桿菌が同時に検出される傾向を認めるものの、これらの菌の検出率に偏りはなかった (図 2)。また、検出菌の組み合わせや混合感染の有無による治癒期間への影響も認めなかった。

耐性肺炎球菌による小児急性中耳炎の 70 症例に、初診時投与した抗生物質を図 3 に示す。主として用いた抗生物質は、CPDX-PR, SBTPC, AMPC, CDTR-PI であった。

初診時に投与した抗生物質の平均投与期間は、5.5 日 (ペニシリン系 5.2 日、セフェム系 4.7 日) であり、薬剤感受性検査の結果によって必要な症例には薬剤を変更した。投与量についてみると、マクロライド少量投与例で

図 1 耐性肺炎球菌の年齢分布

PRSP: 高度耐性肺炎球菌 PISP: 中等度耐性肺炎球菌

図 2 耐性肺炎球菌と同時に検出された菌種

図 3 使用した抗生物質

CPDX-PR：セフボドキシム プロキシセチル，SBTPC：スルタミシリン，AMPC：アモキシシリン，CDTR-PI：セフジトレン ピボキシル，CFPN-PI：セフカペン ピボキシル，CAM：クラリスロマイシン

は平均投与量は 5.2 mg/kg であり，セフェム系薬剤を使用した症例のなかで，4 症例のみが初診時から倍量投与であった。検討期間中に複数回の菌検査を実施したものは 4 症例であり，このうち明らかに菌交代を示したものは 1 症例であった。

症例を重症度別に分けて，初診時に投与した各種抗生物質との関係を表 1 に示す。また，これらの初診時投与抗生物質に対する平均治癒期間を図 4 に示す。軽症例に分類される耐性肺炎球菌性急性中耳炎の場合には，

CDTR-PIやCFPN-PIを投与することで有意差は認められないものの治癒期間が短縮される傾向にあった (Student の t 検定，Wilcoxon の順位和検定)。

初診時年齢と治癒期間について図 5 に示した。初診時 1 歳以下の乳幼児群は，他の年齢群と比較して治癒期間が短縮されていた (Dunnett の検定 $\alpha < 0.05$ (両側))。

性別と治癒期間については，有意差を認めなかった (表 2)。

鼓膜切開は経過不良例や家族の了解の得られた 20/85

表 1 重傷度別の初回投与薬剤

	CPDX-PR	SBTPC/AMPC	CDTR-PI/CFPN-PI	CAM	その他
軽症 (n = 25)	5	8	4	5	3
重症 (n = 45)	12	21	7	1	4

CPDX-PR：セフポドキシム プロキセチル，SBTPC：スルタミシリン，AMPC：アモキシシリン，CDTR-PI：セフジトレン ピボキシル，CFPN-PI：セフカペン ピボキシル，CAM：クラリスロマイシン

図 4 初回投与薬剤と治療期間

CPDX-PR：セフポドキシム プロキセチル，SBTPC：スルタミシリン，AMPC：アモキシシリン，CDTR-PI：セフジトレン ピボキシル，CFPN-PI：セフカペン ピボキシル，CAM：クラリスロマイシン

図 5 初診時年齢と治療期間.

※初診時 1 歳以下の乳幼児群は，他の年齢群と比較して有意に治療期間が短縮されていた.

表 2 性別と治癒期間

	治癒期間
男児 (n = 29)	19.7 ± 13.0 日
女児 (n = 41)	19.5 ± 11.1 日

症例に施行した。鼓膜切開した時期と治癒期間について治癒まで経過を観察できた 14 症例で検討した結果, 相関係数 0.646 で, 鼓膜切開した時期と治癒期間とに有意な相関関係を認めた (図 6, 回帰分析 $P < 0.01$)。

考 察

近年ペニシリン耐性肺炎球菌が急激に増加し, 耳鼻咽喉科領域でも難治症例の統計的検討を行った報告が散見されるようになってきた^{2)6)~10)}。しかし, 患者背景や薬剤選択などの治癒期間に与える影響について検討した文献は少ない。兵庫県の北部に位置する公立八鹿病院における上咽頭からの耐性肺炎球菌の検出頻度は, 以前報告した 1998 年 9 月から 2000 年 9 月までの検出頻度¹¹⁾と比較して, 2001 年 3 月から 2002 年 3 月の 1 年間では 93/292 症例となり, 過去 3 年間に約 3 倍となっていた。これは, 1993 年に杉田ら⁷⁾が報告した 24% を上回る検出頻度となっている。比較的閉鎖的な医療圏を有するこの病院でも, 耐性肺炎球菌の検出頻度が増加するに伴って外来治療に抵抗する中耳炎が増加してきた。耐性肺炎球菌による急性中耳炎は, もはや都市部だけの問題ではないよう

に思われる。

上咽頭より耐性肺炎球菌と同時に検出された菌種はインフルエンザ桿菌とモラクセラ菌であり, インフルエンザ桿菌が同時に検出される傾向を認めるものの, これらの菌の検出率に偏りはなかった。坂本ら¹²⁾はアデノイドと滲出性中耳炎に関する検討を行い, 小児滲出性中耳炎症例では, アデノイドにおける IgA 免疫応答が, 鼻咽腔のインフルエンザ桿菌の定着に関与していると報告した。インフルエンザ桿菌の上咽頭における定着が, 急性中耳炎の治療効果に何らかの影響を及ぼしている可能性もあるが, 今回の検討では検出菌の組み合わせや混合感染の有無による治癒期間への影響を認めなかった。保富ら⁵⁾が 2000 年に急性中耳炎の治療指針を提唱し, われわれもこれを参考として薬剤を決定してきた。初診時投与薬剤はアモキシシリンもしくはクラバン酸アモキシシリンとなっており, 対象とした症例のなかで 29/70 例にペニシリン系薬剤を使用した。初診時ペニシリン系薬剤を投与した症例とセフェム系薬剤を投与した症例について重症度別に治癒と判断するまでの期間をみた場合に, 耐性肺炎球菌性急性中耳炎軽症例では, CDTR-PI, CFPN-PI 投与により治癒期間を短縮できる傾向にあった。現時点では初診時に起炎菌の推定が困難であり, 薬剤耐性を誘導しない意味でも初診時にペニシリン系の薬剤を使用しているが, 兄弟発症例など耐性肺炎球菌が起炎菌と推定される場合には, CDTR-PI や CFPN-PI の通常量もしくは倍量投与をより早く行うことが望ましいと考える。

図 6 鼓膜切開の時期と治癒期間

今回調査した細菌に対する薬剤感受性試験では, 良好な抗菌力を持つと考えられた薬剤を投与した症例でも治療期間が延長するものを認めた. これは, その患児の持っている細菌感染に対する免疫力が治療経過にかなり影響しているものと考ええる. 山中¹³⁾は難治性反復性中耳炎患児の免疫学的検討で, 難治性中耳炎や反復性中耳炎では特定の細菌に対する抗体産生能が低下していることを示唆した. すなわち, この免疫異常は治療期間を延長させる要素となっていると考ええる.

初診時年齢と治療期間については, 1 歳未満・1 ~ 3 歳・3 歳以上に分類して検討することが多いようだが, 今回はさらに細分化して検討した. 今回の調査では, 1 歳未満の乳幼児とそれ以上の群で有意に治療期間の相違を認めた. 伊藤ら¹⁴⁾の報告によれば, 近年集団保育が普及し, そのために反復性中耳炎が増加しており, これらの患児では耐性肺炎球菌への反復感染が影響していると述べている. 今回の検討でも保育園入園後の 4 歳以上の小児耐性肺炎球菌の検出率が高率であったことから反復接触が要因ではないかと推察する.

性別と治療期間については 2000 年に宇野¹⁵⁾が臨床疫学的検討をしたが, 今回の調査においても性別による治療期間への影響は認めなかった.

耐性肺炎球菌性急性中耳炎の治療期間は, 経験上一般細菌による急性中耳炎よりも長い傾向があると思われる. 今回の検討でも全体で平均約 19 日間を要した. この原因を推定するため, 鼓膜切開の時期と治療期間との相関関係について鼓膜切開症例のなかで治療経過が明らかな 14 症例について検討したところ, 鼓膜切開の時期が遅いほど治療期間が延長していることがわかった. 近年抗生物質の発達によって感染症治療に一定の効果をあげてきたが, 耐性菌の検出頻度が増加するにつれて, 早期の鼓膜切開を勧める文献が増加している¹⁶⁾¹⁷⁾. 今回の調査からも, 急性中耳炎の治療方法として単に薬物治療だけに頼ることなく, 鼓膜切開術という外科的な手技をさらに積極的に行う必要があると考える.

初診時の細菌検査による薬剤感受性検査を行い, 適切な抗生物質を投与することは感染症治療において当然重要な治療指針であるが, さらに中耳における炎症を軽減するために鼓膜切開を躊躇することなく早期に施行することが, 難治性である耐性肺炎球菌による急性中耳炎治療の大きな要素であると考ええる.

ま と め

近年耐性肺炎球菌による難治性急性中耳炎が増加している. これらの難治性急性中耳炎に対してより有効な治療戦略を選択するために, 初診時に細菌感受性試験を実施し, 適切な抗生物質を投与したうえで, 早期の鼓膜切開を実施することが重要であると考ええる. さらに治療に抵抗して反復もしくは遷延化する症例に対しては, 患児の社会的背景や免疫学的素因にも検討を加える必要があると考える.

なお本論文の要旨は第 103 回日本耳鼻咽喉科学会総会 (平成 14 年 5 月, 東京) において報告した.

参考文献

- 1) 末武光子: ペニシリン耐性肺炎球菌の現状と対策—PRSP 感染症の現状と対策—. 日耳鼻感染誌 18: 128 ~ 131, 2000.
- 2) 遠藤廣子, 末武光子, 入間田美保子: 入院加療を必要とした乳幼児急性中耳炎, 下気道炎の検討—1994 ~ 1997 年, ペニシリン耐性肺炎球菌感染症の増加—. 化学療法 47: 30 ~ 34, 1999.
- 3) 赤上由美子, 小山 悟, 石塚洋一, 他: 小児乳様突起炎 11 症例の検討. 耳展 43: 43 ~ 48, 2000.
- 4) Teele DW, Klein JO and Rosner BA: Epidemiology of otitis media in children. Ann Otol Rhinol Laryngol 89 Suppl 68: 5 ~ 6, 1980.
- 5) 保富宗城, 山中 昇: 中耳炎のリスクファクターと治療ガイドライン. 変貌する急性中耳炎—ペニシリン耐性肺炎球菌性中耳炎の現状と対策 (山中 昇編). 169 ~ 185 頁, 金原出版, 東京, 2000.
- 6) 杉田麟也, 深本克彦, 小栗豊子, 他: 1 歳未満の難治性急性中耳炎. 日耳鼻感染誌 8: 58 ~ 63, 1990.
- 7) 杉田麟也, 出口浩一, 藤巻 豊, 他: 急性中耳炎の原因菌—ペニシリン低感受性肺炎球菌と反復性中耳炎の関係—. 日耳鼻感染誌 12: 79 ~ 84, 1994.
- 8) 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—現実と対策—. JHONS 13: 1147 ~ 1151, 1997.
- 9) 工藤典代, 笹村佳美: 乳幼児の急性乳様突起炎の臨床的検討. 日耳鼻 101: 1075 ~ 1081, 1998.
- 10) 宇野芳史: Penicillin 耐性肺炎球菌による小児急性中耳炎の臨床的, 細菌学的検討. 化学療法 46: 396 ~ 403, 1998.
- 11) 長谷川賢作, 松田英賢, 林 常夫, 他: 耐性肺炎球菌による急性中耳炎について. 耳鼻臨床 補 106: 23, 2001.
- 12) 坂本菜穂子, 黒野祐一, 蠟川内英臣, 他: 滲出性中耳炎患者の鼻咽腔インフルエンザ菌に対するアデノイドの免疫応答. 日耳鼻感染誌 15: 48 ~ 51, 1997.
- 13) 山中 昇: 反復性中耳炎. 図説耳鼻咽喉科 NEW APPROACH

4. 耳鼻咽喉科疾患への免疫学的アプローチ (神崎 仁, 茂木五郎編). 48 ~ 57 頁, メジカルビュー社, 東京, 1996.
- 14) 伊藤真人, 白井明子, 窄中香織: 1 歳 6 ヶ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 ~ 560, 2000.
- 15) 宇野芳史: Penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* による小児急性中耳炎の検討—第 1 報: 臨床疫学的検討—. 感染症学雑誌 74 : 458 ~ 464, 2000.
- 16) 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.
- 17) 杉田麟也: 耐性肺炎球菌感染症の現状と治療上の問題点. 耳展 42 : 8 ~ 22, 1999.
-

原稿受付: 平成14年10月 3 日

原稿採択: 平成14年11月27日

別刷請求先: 長谷川賢作

〒683-8504 米子市西町36番地の1

鳥取大学医学部附属病院感覚運動医学講座耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野