ペニシリン耐性菌によるムコーズ中耳炎例

成尾 一彦・宮原 裕・笹井 久徳・松代 直樹

A Case of Adult Otitis Media Presenting with Bone Conduction Hearing Loss Due to Mucoid Type Penicillin-resistant *Streptococcus Pneumoniae*

Kazuhiko Nario, Hiroshi Miyahara, Hisanori Sasai and Naoki Matsushiro

(Osaka General Medical Center)

A 65-year-old man complained of severe otalgia, occipital pain, hearing loss and otorrhea was referred to our hospital. Otoscopic examination demonstrated hyperemia and bulging of the left ear drum. The bacteria isolated from otorrhea was a mucoid type of *Streptococcus pneumoniae*. It was also penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP). The patient was diagnosed as having mucoid otitis media. Intravenous administration of piperacillin sodium (PIPC) diminished otalgia, occipital pain and otorrhea. However, the patient continued complain of hearing loss and a sensation of ear fullness. Due to acute sensorineural hearing loss, the patient was administered steroids. Nevertheless, bone conduction hearing loss persisted. This is the first report of otitis media demonstrating not only the mucoid type of *Streptococcus pneumoniae* but also PRSP.

Key words : mucoid otitis media, mucoid type *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

はじめに

ムコーズ中耳炎は抗生物質がなかった時代には頭蓋内合併症や急性乳様突起炎を起こし猛威をふるっていた¹⁾²⁾が、抗生物質の普及以来激減した。ムコーズ中耳炎は肺炎球菌が起炎菌である。肺炎球菌は抗生物質に対する耐性化が急速に進行しており、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP : penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*) が急増している。ムコーズ中耳炎は肺炎球菌のうちムコイド型が原因菌で、ムコイド型は耐性化しにくいといわれ、ムコイド型でかつ PRSP という報告はなかった³⁾。一方、生方⁴⁾はムコイド型肺炎球菌のうちペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP : penicillin intermediate-resistant *Streptococcus pneumoniae*) が増加していることを報告し耐性化を警告していた。今回、肺炎球菌のうちムコイド型でかつ PRSP で、懸命な治療にもかかわらず最終的に

骨導域値の上昇が残存した成人ムコーズ中耳炎例を経験したので報告する。

症 例

65 歳, 男性。

主訴 : 左耳痛。

現病歴 : 平成 15 年 8 月中旬, 感冒に罹患し, 8 月 20 日より左耳痛, 耳漏を自覚した。近医耳鼻咽喉科を受診し急性中耳炎の診断で経口抗生物質 (セフェム系) を投与された。その後鼓膜切開術も受けたが, 耳痛と耳漏が増悪し, 左耳後部痛も出現したため 9 月 8 日当院紹介となった。めまい, 嘔吐, 発熱はなかった。精査加療のため 9 月 10 日より入院となった。

既往歴 : 十二指腸潰瘍, 高血圧, 糖尿病, 狭心症。

初診時局所所見 (図 1) : 鼓膜は発赤・膨隆していた。

図 1 鼓膜所見

鼓膜全体に発赤と膨隆がみられ, 前医での鼓膜切開孔より滲出液が漏出している (白矢印).

前医での鼓膜切開孔より耳漏を拍動性に多量認めた. その他, 耳鼻咽喉科領域に異常を認めなかった.

血液検査所見: 白血球数 $7100/\text{mm}^3$, CRP 0.93 mg/dl .

耳漏検菌: 肺炎球菌が検出された. ムコイド型でかつ PRSP (入院 2 日後に判明) であった. 感受性検査結果を示す (表 1).

聴力検査 (図 2): 純音聴力検査では平均 4 分法聴力レベルで右 23.8 dB , 左 91.3 dB であった.

CT 所見 (図 3): 左右とも乳突蜂巣の発達は良好であった. 左鼓室, 乳突蜂巣に陰影を認めた.

以上よりムコイド型肺炎球菌によるムコブズ中耳炎と診断された.

入院後経過 (図 4): ペニシリン系抗生剤である piperacillin sodium (PIPC) を 1 日 2 g 点滴静注した. 左耳痛は劇的に改善し 2 日間で消失した. 耳漏も徐々に軽減したが, 左耳閉感, 左難聴は続くため 9 月 17 日左鼓膜切開術を施行した. 左鼓室内には少量の滲出液を認め, 吸引除去した. 鼓膜切開後も左聴力が平均 4 分法聴力レベルで 73.8 dB と軽度改善であったため, 糖尿病の合併があるものの急性感音難聴の治療に準じステロイド (ヒドロコルチゾンとして 300 mg を 2 日間, 200 mg を 2 日間, 100 mg を 2 日間, 計 6 日かけて漸減投与) を点滴投与した. 鼓膜切開施行時の滲出液での検菌では菌増殖を認めなかった. 退院後, 神経賦活剤, ビタミン B12 を投与し, 前医で通気療法 (週に 2, 3 回) していた. 当院での最終受診時には平均 4 分法聴力レベルが 55.0 dB となった. 2000 Hz 以下の周波数では気骨導差が $20 \sim 30 \text{ dB}$ 存在するも骨導閾値の上昇が残存した (図 5). その後も聴力検査ならびに側頭骨 CT を予定していたが患者が来院せず平成 15 年 11 月 4 日が最終受診日となりその後の経過は追跡不可能であった.

考 察

ムコブズ中耳炎の特徴は, 激しい耳痛や頭痛, 噴出する耳漏, 急速に進行する難聴, 血液検査 (CRP など)

表 1 耳漏の薬剤感受性検査結果

薬剤略称	SIR	MIC	薬剤略称	SIR	MIC	薬剤略称	SIR	MIC
PCG	R	>4	CMZ	R	>16	ABK	判定基準なし	≤ 0.5
ABPC	R	>4	CTR	R	>16	ISP	判定基準なし	8
AMPC	R	>4	LMOX	R	>16	NLT	判定基準なし	≤ 0.5
PIPC	判定基準なし	>32	FMOX	R	>16	CLDM	R	>8
CVA/AMPC	R	16	CFPM	R	>16	MINO	I	4
SBT/ABPC	判定基準なし	4	SBT/CPZ	判定基準なし	8	CP	R	8
CEZ	R	>16	AZT	判定基準なし	>16	FOM	判定基準なし	>16
CTM	R	>8	IPM/CS	R	>16	VCM	S	1
CMZ	R	>16	MEPM	R	>8	RFP	判定基準なし	≤ 0.25
CTX	R	>16	AMK	判定基準なし	8	CPFX	R	>4

SIR: アメリカ臨床検査標準委員会の基準による S: 感性 I: 中間 R: 耐性
MIC: 最小発育阻止濃度 (微量液体希釈法) ($\mu\text{g/ml}$)
PCG には耐性で, PIPC にも MIC が >32 であった. VCM にのみ感性であった.

図2 入院時の純音聴力検査（平成15年9月10日）
左は高度な混合性難聴を呈した。

で炎症所見陽性などである。ムコーズ中耳炎は抗生剤が普及して激減したが、1990年後半より再興の兆しがみられ報告も散見される^{5)~8)}。末武ら⁹⁾（報告例25例のうち詳細な臨床所見が明記されていた入院例9例を検討）と浅野ら¹⁰⁾（成人例9例、うち4例が入院）の報告例（計18例）をまとめると、年齢は2~72歳で平均43.1歳、小児例は2歳の1例のみであった。男性5例、女性13例であった。両側例が5例、一側例が13例であった。37.5°C以上の発熱を認めたのが8例（44.4%）みられた。セフェム系抗生剤が先行投与されていたのが9例（50%）あった。治療は18例全例に少なくとも1回以上の鼓膜切開術あるいは鼓膜チューブ挿入術が施行された。投与された抗生剤はbacampicillin hydrochloride (ABPC)やpiperacillin sodium (PIPC)などのペニシリン系抗生剤であった。ムコーズ中耳炎再興の初期ではcefditoren pivoxil (CDTR-PI)やcefteram pivoxil (CFTM-PI)が投与された例もあった。骨導閾値上昇のためにステロイド使用が6例に行われたが、最終的に中等度以上の感音難聴が残存した例はなかった。また、S状静脈洞血栓症を合併し意識障害をきたした例⁵⁾や乳突洞削開術施行例⁶⁾も報告されている。

アメリカ臨床検査標準委員会（National committee for clinical laboratory standards : NCCLS）は肺炎球菌をペニシリン G の最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration : MIC）によりペニシリン感性肺炎球菌（MIC が 0.6 µg/ml 以下 : penicillin-susceptible *Streptococcus*

図3 側頭骨 CT 検査

左鼓室・乳突洞に陰影がみられるが、明らかな骨破壊像はない。

pneumoniae : PSSP) , ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (MIC が 0.1 ~ 1.0 µg/ml : penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae* : PISP) , ペニシリン耐性肺炎球菌 (MIC が 2µg/ml 以上 : penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* : PRSP) に分類している。肺炎球菌の薬剤耐性は、β-ラクタム剤の標的部位であるペニシリン結合蛋白 (penicillin binding protein : PBP) に対して薬剤親和性が低下することにより引き起こされる^{11)~13)}。肺炎球菌では細胞質膜上に6つの PBP (PBP1A, PBP1B, PBP2A, PBP2B, PBP2X, PBP3) があり細胞壁合成を行っている。PBP に対するβ-ラクタム剤の薬剤親和性の低下はPBP遺伝子変異 (耐性遺伝子 : *pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x*) による¹⁴⁾。保有する耐性遺伝子によって、PSSP は *pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x* のいずれも保有しない菌、3種類すべて保有するのは PRSP, 1種類あるいは2種類保有するのが PISP と分類する報告もある¹⁵⁾。本邦では *pbp2x* を保有するセフェム耐性の肺炎球菌が多いのが特徴である。

一方、肺炎球菌は培地上のコロニーの発育形態からムコイド型とスムーズ型に分類されてきた。また、肺炎球菌の莢膜の血清型は80数種類に分類される¹⁶⁾。ヒトの生体内ではこの莢膜が障害となり他の菌と比べ白血球に貪食されにくいという特徴がある。莢膜の厚いムコイド型は3型菌が多い。これまでムコイド型は莢膜が厚いため形質転換しにくく耐性化しにくいといわれていた。しかし、生方⁴⁾¹⁵⁾は1994年から1996年までの3年間では肺炎球菌のうち約6割がPSSPであったが1998年から2000年の3年間ではPSSPが約3割で残り7割はPISPあるい

図4 入院後経過

PIPC : piperacillin sodium, AMPC : amoxicillin

図5 最終受診時の聴力 (平成 15 年 11 月 4 日)

左は骨導閾値の上昇が残存した。

は PRSP となり、肺炎球菌の β -ラクタム剤に対する耐性化が進行していると報告している。ムコイド型のほとんどは *pbp 2x* 変異株で一見ペニシリンに感受性ありという MIC でもセフェム系には軽度の感受性で、臨床的にはセフェム系抗生剤はあまり効果がないと警告し、今後さらに耐性化が進むと予想している⁴⁾。その予想のとおり、本例のようにムコイド型でありながら PRSP という症例が出現するにいたった。

ムコブズ中耳炎に対する治療は、ムコイド型であれ

ばペニシリンが第一選択である。また、感音難聴を合併する例ではカルベニン[®]も推奨されている⁴⁾ (カルベニン[®]はペニシリンに比べ抗菌力は10倍以上)。ムコブズ中耳炎では初期治療がペニシリン系抗生剤を投与された例では軽症例が多いのに対し、セフェム系抗生剤投与例では重症化する例がある。浅野ら¹⁰⁾はムコブズ中耳炎が疑われれば、適切な抗生剤の選択と鼓膜切開術など外科的処置を躊躇せず施行すべきであると述べている。

本例では入院後にすぐに検査室より耳漏検菌でムコイド型肺炎球菌が検出されたという報告があり、ペニシリン系抗生剤である PIPC を使用した。それが奏効し入院2日後には耳痛、耳漏も軽減した。その後耳漏の薬剤感受性検査の結果 PRSP と判明した。PRSP にもかかわらず、ペニシリン系抗生剤である PIPC が奏効した。薬剤感受性検査においても PIPC は MIC が $32 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以上であった。それでも PIPC が奏効した理由として、ペニシリンはセフェム系よりは高い血中濃度が得られ抗菌薬の移行しにくい中耳への薬剤移行性も良好であり、また、前医での鼓膜切開で中耳内の菌量自体が減少していたと予想される。PRSP に対する PIPC の有効性を報告する文献¹⁷⁾¹⁸⁾もあるが、もし PIPC が無効であれば、薬剤感受性検査から考えて感受性を持つ vancomycin を使用することになったと推測される。

本例では退院後も近医で通気療法を行い徐々にではあるが聴力は改善していた。しかしながら退院後は約1ヵ月しか経過観察できなかった。最終受診時にも20~30 dB

の気骨導差がみられた。その理由としては、強烈な中耳内の炎症があったため、鼓膜と耳小骨の中耳伝音機構に何らかの悪影響を及ぼしたと推測されるが詳細は不明である。最終受診時にはまだ聴力改善の傾向がみられ、耳閉感や自声強聴もなかったためあえて鼓膜切開術や鼓膜チューブ挿入術を施行しなかった。もしその後の経過観察で気骨導差が残るようなことがあれば再度の鼓膜切開術や鼓膜チューブ挿入術も考慮すべきであったと推測される。また一方、本例では抗生剤投与や鼓膜切開後にも感音難聴の合併もみられた。そこで糖尿病もあったが、急性感音難聴に準じステロイドを点滴静注した。ただ、糖尿病の合併があったため内科医とも相談しステロイドは通常使用量よりも減量した。具体的にはヒドロコルチゾンを300mgより漸減し計6日間投与した。それにもかかわらず残念ながら本例では骨導閾値の上昇も残存した。ムコーズ中耳炎例で感音難聴が合併するのは、他の急性中耳炎による内耳障害と同様に中耳から蝸牛窓や卵円窓を経由して炎症が内耳に波及したと考えられる。ムコーズ中耳炎では、突発性難聴のように急に高度な感音難聴が起こるのではなく、徐々に内耳障害が起これと思われ、中耳炎から内耳へ障害が及ぶ前に早期診断早期治療が肝要と思われる。

さて、今後、再興感染症としてのムコーズ中耳炎に遭遇する可能性があるにあたり以下のような注意が必要である。①ムコイド型肺炎球菌が原因のムコーズ中耳炎の存在を認知しておく、②肺炎球菌がスムーズ型かムコイド型かを微生物検査室より報告してもらい、③MICに基づく薬剤感受性と真の感受性とは必ずしも一致しないことを認識し、たとえセフェム系抗生剤に薬剤感受性があったとしてもペニシリンを第一選択とする、④鼓膜切開などの外科的ドレナージを積極的に行う、などがある。今後、より一層耐性菌による中耳炎が増加すると予想される。それらに対し、適切な抗生剤使用に加え、内耳障害など重症化する前に、早期にかつ適切に鼓膜切開などの外科的ドレナージを行うべきであると考えらる。

まとめ

65歳男性のムコーズ中耳炎例につき報告した。

1) 起炎菌はムコイド型かつペニシリン耐性肺炎球菌であった。ムコイド型肺炎球菌は耐性化しにくいといわれていたが、ムコイド型でペニシリン耐性は本例が初めての報告である。

2) PIPCの静脈内投与で耳痛、耳漏は著明に改善した。引き続き、鼓膜切開、ステロイド投与を行ったが、骨導閾値の上昇が残存した。

3) 今後とも肺炎球菌の耐性化が進むと予想され、中耳炎の治療にあたり、適切な抗生剤の使用に加え、鼓膜切開術など外科的ドレナージを躊躇せずに施行することが肝要と思われる。

稿を終えるにあたり、微生物検査にご協力いただきました本院臨床検査科感染症微生物室松岡喜美子氏に深謝いたします。

本論文の要旨は、第289回日本耳鼻咽喉科学会大阪地方連合会(2004年6月、大阪)で口演した。

参考文献

- 1) 立木 豊：宿題報告。「ムコーズ中耳炎」。大日耳鼻 47: 1786～1815, 1941.
- 2) 鳥居恵二：ムコーズ(粘液球菌)中耳炎。日耳鼻全書。第1巻 聴器 第3冊 臨床編各論 1(後藤光治, 高原高三, 切替一郎, 他編)。64～73頁, 日本医書出版, 東京, 1953.
- 3) 島田 純：急性中耳炎の変貌と中耳起炎菌の耐性化の状況。ENTONI 15(山中 昇編)。1～7頁, 全日本病院出版会, 東京, 2002.
- 4) 生方公子：市中感染症研究会・3年間のまとめ 肺炎球菌とインフルエンザ菌についての疫学的考察。Jpn J Antibiotics 54 Suppl B: 72～79, 2001.
- 5) 大田隆之, 松井和夫, 小林 斉：ムコーズ中耳炎によって生じたS状静脈洞血栓症による意識障害の1例。耳鼻臨床 補 113: 16, 2003.
- 6) 鈴木聡明：両側の乳突洞開放術を施行したムコーズ中耳炎の1症例。Otol Jpn 12: 253, 2002.
- 7) 今島直俊, 浅野公子, 渋谷恵夏, 他：骨導閾値上昇を来した小児ムコーズ中耳炎新鮮症例。Otol Jpn 13: 411, 2003.
- 8) 藤村和伸, 實地信介, 藤吉達也, 他：両耳で異なる臨床経過をたどったムコーズ中耳炎症例。Otol Jpn 13: 503, 2003.
- 9) 末武光子, 入間田美保子, 高橋 辰, 他：ムコーズ中耳炎の現況と問題点。Otol Jpn 10: 89～94, 2002.
- 10) 浅野公子, 今島直俊, 渋谷恵夏, 他：ムコーズ中耳炎成人新鮮症例。Otol Jpn 13: 209～213, 2003.
- 11) Spratt BG: Resistance to antibiotics mediated by target alterations. Science 264: 388～393, 1994.
- 12) Hakenbeck R, Tarpay M and Tomasz A: Multiple changes of penicillin-binding proteins in penicillin-resistant clinical isolates *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 17: 364～371, 1980.

- 13) Hakenbeck R, Ellerbrok H, Briesse T, et al. : Penicillin-binding proteins of penicillin-susceptible and resistant pneumococci: immunological relatedness of altered proteins and changes in peptides carrying the β -lactam binding site. *Antimicrob Agents Chemother* 30 : 553 ~ 558, 1980.
 - 14) 紺野昌俊, 生方公子 : VII. PRSP におけるペニシリン, セフェム系薬耐性機構. ペニシリン耐性肺炎球菌. 83 ~ 98 頁, (株)協和企画通信, 東京, 1997.
 - 15) 生方公子 : 再検討が迫られる市中感染症, 細菌検査の立場から. *Jpn J Antibiotics* 52 Suppl B : 4 ~ 13, 1999.
 - 16) 紺野昌俊, 生方公子 : V. 肺炎球菌の血清型と病原性. ペニシリン耐性肺炎球菌. 55 ~ 68 頁, (株)協和企画通信, 東京, 1997.
 - 17) 松崎 薫, 小山英明, 大美賀薫, 他 : 呼吸器感染症由来の各種耐性菌に対する Piperacillin 抗菌活性—MRSA, PRSP, BLNAR, *P. aeruginosa* を中心に—. *Jpn J Antibiotics* 53 : 566 ~ 572, 2000.
 - 18) Hori R, Araki H, Yonezawa M, et al. : Therapeutic effects of parenteral β -lactam antibiotics on experimental otitis media caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in guinea-pig. *J Antimicrob Chemother* 45 : 311 ~ 314, 2000.
-

原稿受付 : 平成16年 7 月 22 日

原稿採択 : 平成16年 9 月 1 日

別刷請求先 : 成尾一彦

〒558-8558 大阪市住吉区万代東3-1-56

大阪府立急性期・総合医療センター耳鼻咽喉科