

RECENT OBSERVATIONS OF INFECTIOUS MICROORGANISMUS OF CHRONIC OTITIS MEDIA AND SENSITIVITY TO ANTIBIOTICS

Michio Tomiyama, Hisao Tanaka, Akio Imai and Yuichi Nakano

Department of Otolaryngology, Niigata University, School of Medicine, Niigata

Microorganisms in otorrhea of 1311 specimens (3445 strains) from patients with chronic suppurative otitis media who visited the Department of Otolaryngology, Niigata University, School of Medicine from 1977 to 1983 were isolated and ex-

amined for sensitivity to antibiotics.

In the results, the prominent increase of *S. aureus* from 1980 attracted our attention. In addition, we warned about the appearance of Cephems resistant *S. aureus* as the new resistant strains.

慢性中耳炎耳漏の検出菌とその薬剤耐性の変遷

新潟大学耳鼻咽喉科

富山道夫・田中久夫・今井昭雄・中野雄一

はじめに

耳鼻咽喉科領域感染症は新抗生物質の開発の半面、種々の耐性菌および菌交代現象を生じ、その様相はかなり変りつつある。とりわけ慢性化膿性中耳炎の場合は、比較的長期間に渡り抗生物質を全身的もしくは局所的に投与する場合が多く薬剤耐性を生じやすい。慢性化膿性中耳炎の細菌学的検索については過去に多数の報告が見られるが、当教室においては今井ら¹⁾が1981年に1977年-1980年の4年間について耳漏の検出細菌と薬剤感受性をまとめ報告した。今回われわれはさらに1981年-1983年の3年間についてまとめ、検出細菌と薬剤感受性の変遷および新しい型の耐性黄色ブドウ球菌（以下耐性ブ菌と略す）として注目されているセフェム耐性ブ菌について述べる。

対象症例

対象は1977年から1983年までの7年間に当科を受診した慢性中耳炎症例のうち耳漏を認め細菌学的に細菌を検出した1311例である。

真珠腫性中耳炎、慢性中耳炎術後耳も一括して集計し、同一患者の左右耳および術前、術後耳は別個として扱った。

方法

耳漏の採取は、滅菌綿棒（1980年からは、Medial Wire & Equipment社性のTRANSWABの使用）にて鼓室内または外耳道最深部の耳漏を採取した。嫌気性菌については、スチールウール法による嫌気培養を行っているが、同定はできなかったため、グラム染色によって分類した。薬剤感受性については、昭和ディスクを用いた1濃度ディスク法で4段階に判定し、3⁺、2⁺を感受性株とした。

結 果

(1) 検体の菌種数について (表3)

1検体から同時に検出された細菌の菌種数について表3に示した。1種類単独で検出されたのは337検体, 2種類は385検体で一番多く, 以下3種類, 4種類と種類の増加とともに検体数は減少している。最も多い例では1検体から11種類の細菌が検出された。

表3 1検体から同時に検出された細菌の菌種数(1977~1983年)

1種類	337例 (26%)
2種類	385例 (29%)
3種類	272例 (21%)
4種類	161例 (12%)
5種類	81例 (6%)
6種類	29例 (2%)
7種類以上	46例 (4%)
計	1,311例

(2) 検出菌について (表4)

検出菌を表4に示した。好気性菌と嫌気性菌, それにグラム染色によって分類してまとめた。I期とII期を比較すると, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas aeruginosa (以下各々S.aureus, S.epidermidis, P.aeruginosaと略す)が増加傾向を示し, 年次推移を見ても各々漸増傾向がある。逆に減少したのがProteus inconstans, Proteus mirabilis (以下P.inconstans, P.mirabilisと略す), 嫌気性菌, ブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌 (以下非醗酵GNRと略す。P.aeruginosaを除く)である。グラム陽性菌, グラム陰性菌を比較すると, 以上の結果を反映しI期ではグラム陽性菌52.4%, 陰性菌37.9%。II期ではグラム陽性菌59.1%, 陰性菌34.0%とグラム陽性菌の台頭が目立つ。

表4 慢性中耳炎耳漏細菌検査結果
1977~1983年 新潟大学耳鼻咽喉科

	1977~1980年 (I期)	1981年	1982年	1983年	1981~1983年 (II期)	1977~1983年 (全期)
	836例 2353株	159例 370株	163例 387株	153例 335株	475例 1092株	1311例 3445株
GPC	681株(28.9%)	137株(32.0%)	143株(37.0%)	127株(37.3%)	407株(37.3%)	1088株(31.6%)
S. aureus	267株(11.3%)	67株(12.1%)	60株(15.5%)	72株(21.5%)	199株(18.2%)	466株(13.5%)
S. epidermidis	311株(13.2%)	59株(16.9%)	68株(17.6%)	48株(14.3%)	175株(16.0%)	486株(14.1%)
Streptococci	46株(2.0%)	7株(1.9%)	10株(2.6%)	7株(2.1%)	24株(2.2%)	70株(2.0%)
その他	57株	4株	5株	0株	9株	66株
GPR	555株(23.5%)	74株(20.0%)	88株(22.7%)	76株(22.1%)	238株(21.8%)	793株(23.3%)
GNR	891株(37.9%)	120株(32.4%)	132株(34.1%)	119株(35.5%)	371株(34.0%)	1262株(36.6%)
P. aeruginosa	154株(6.5%)	23株(6.2%)	24株(6.2%)	30株(9.0%)	77株(7.1%)	231株(6.7%)
ブドウ糖非醗酵性菌	288株(12.2%)	30株(8.1%)	60株(15.5%)	33株(9.1%)	123株(11.3%)	411株(11.9%)
P. mirabilis	141株(6.0%)	21株(5.7%)	11株(2.8%)	11株(3.3%)	43株(3.9%)	184株(5.3%)
P. inconstans	192株(8.2%)	28株(7.6%)	21株(5.4%)	30株(9.0%)	79株(7.2%)	271株(7.9%)
その他	116株	18株	16株	15株	49株	165株
偏性嫌気性菌	228株(9.7%)	39株(10.5%)	24株(6.2%)	13株(3.9%)	76株(7.0%)	304株(8.8%)
GPC	120株(5.1%)	20株(5.4%)	13株(3.4%)	8株(2.4%)	41株(3.8%)	161株(4.7%)
GPR	68株(2.9%)	16株(4.3%)	6株(1.6%)	5株(1.5%)	27株(2.5%)	95株(2.8%)
GNC	7株(0.3%)	1株(0.3%)	5株(1.3%)	0株(0.0%)	6株(0.5%)	13株(0.4%)
GNR	33株(1.4%)	2株(0.5%)	0株(0.0%)	0株(0.0%)	2株(0.2%)	35株(1.0%)

(3) 単独分離症例について (表5)

I期II期の各検体を単独で検出されたもの複数で検出されたものについて分けると、表5のごとくなる。単独で検出される率が高い細菌は、S.aureus(I期23.4%, II期24.1

%)S.epidermidis(I期10.6%, II期17.1%) P.aeruginosa(I期14.9%, II期14.3%)である。逆にGPR, 非醗酵GNR, P.mirabilis, P.inconstans, 嫌気性菌はほとんど複数で検出されている。

表5 慢性中耳炎耳漏細菌検査結果
1977~1983年 新潟大学耳鼻咽喉科

細菌	1977~1980年(I期)		計	1981~1983年(II期)		計
	単 独	混 合		単 独	混 合	
		203例(24.3%) 203株(8.6%)	633例(75.7%) 2150株(91.4%)	836例 2353株	134例(28.2%) 134株(12.3%)	341例(71.8%) 958株(87.6%)
GPC	101株	580株	681株(28.9%)	84株	313株	397株(37.3%)
S. aureus	63株	204株	267株(11.3%)	48株	151株	199株(18.2%)
S. epidermidis	33株	278株	311株(13.2%)	30株	145株	175株(16.0%)
Streptococci	3株	43株	46株(2.0%)	4株	20株	24株(2.2%)
その他のGPC	2株	55株	57株(2.4%)	2株	7株	9株(0.8%)
GPR	101株	524株	553株(23.5%)	12株	226株	238株(21.8%)
GNR	55株	836株	891株(37.9%)	35株	336株	371株(34.0%)
P. aeruginosa	23株	131株	154株(6.5%)	11株	66株	77株(7.1%)
ブドウ糖非醗酵性菌	11株	277株	288株(12.2%)	9株	114株	123株(11.3%)
P. mirabilis	7株	134株	141株(6.0%)	3株	40株	43株(3.9%)
P. inconstans	7株	185株	192株(8.2%)	8株	71株	79株(7.2%)
P. morgani 他	0株	21株	21株(0.9%)	0株	4株	4株(0.4%)
その他の腸内細菌	6株	56株	62株(2.6%)	0株	19株	19株(1.9%)
H. influenzae	0株	11株	11株(0.5%)	3株	15株	18株(1.6%)
その他のGNR	1株	21株	22株(0.9%)	1株	7株	8株(0.8%)
偏性嫌気性菌	18株	210株	228株(9.7%)	3株	73株	76株(7.0%)
GPC	4株	116株	120株(5.1%)	0株	41株	41株(3.8%)
GPR	10株	58株	68株(2.9%)	3株	24株	27株(2.5%)
GNC	2株	5株	7株(0.3%)	0株	6株	6株(0.5%)
GNR	2株	31株	33株(1.4%)	0株	2株	2株(0.2%)

(4) 薬剤感受性について (表2)

(a) S.aureus

I期では100%の感受性を示したMCIPC, TC, DOTC, CEZ, CMZ に対していずれも耐性菌を生じた。

(b) S.epidermidis

I期, II期とも100%の感受性を示したものはないが, すべて70%以上と高い感受性を示している。

(c) P.aeruginosa

I期ではPIPC, DOTC, GMCL に対し高

い感受性を示したがII期ではいずれも低下している。

グラム陰性菌用の第3世代セフェムであるLMOXに対しても44%と低い感受性率を示している。

(d) 非醗酵GNR

I期, II期を通じPIPC, DOTC には高い感受性を示すが, PIPC以外のPenicillins (以下PCsと略す)Cephems(以下CEPsと略す)では感受性が低い。

(e) P.mirabilis

I期, II期を通じDOTC, CP, CL 以外高い感受性を示している。

(f) *P.inconstans*

I期, II期を通じ*P.mirabilis*とは異なり, SBPC, PIPC, CMZ, LCMを除き全般に感受性が低い。

(g) 嫌気性菌

嫌気性GNRはI期をみると, 嫌気性GPC, GPR, GNCと比較し全般に感受性が低く, とくにPCs, CEPsにたいする感受性の低いのが目立つ。II期では嫌気性GNRは激減した。

考 案

耳鼻咽喉科臨床において難治性耳漏を訴える患者の数はかなりの数にのぼる。とくに大学病院は市中病院や診療所などで種々の抗生物質を全身および局所的に投与された後に受診する患者がほとんどで, 病態は複雑化し治療に難渋する場合が多い。当科においても, 表3に示すごとく2種類以上の混合感染を認めた検体が974検体74%にのぼり当科の慢性中耳炎の病態の複雑さを示している。とくに, プロテウス属, 嫌気性菌は複数で検出される率が高い。五十嵐²⁾, 山本³⁾らは慢性中耳炎の手術前と手術後に菌交代現象が見られることがあり, 長期化するにつれ緑膿菌や変形菌を主体とするGNRが増加すると報告している。また真珠腫性中耳炎と非真珠腫性中耳炎では前者が後者にくらべ混合感染の割合が高いという報告⁴⁾もあり, 本統計が術後耳および真珠腫性中耳炎を含むことが混合感染の割合が高い一つの理由かも知れない。

慢性中耳炎耳漏の検出細菌は新抗生物質の開発, 普及とともに変遷している。1947年のFowler⁵⁾の報告ではブドウ球菌, 連鎖球菌などのGPCの検出率が高く, グラム陰性菌では緑膿菌7.7%, プロテウス属4.7%, 大腸菌0.6%計13%と低い検出率を示している。以後化学療法の発展とともに連鎖球菌が減少しGNR特に緑膿菌やプロテウス属の台頭が

目立ち始め, 1970年代には嫌気性菌やGNRなどのグラム陽性菌以外の細菌の動向に注意すべきであるという報告¹⁾⁶⁾⁷⁾がいくつか見られる。

しかし, 当科の最近3年間1981年~1983年の統計ではGNR, 嫌気性菌共に1977年~1980年に比し減少傾向を示し, 黄色ブドウ球菌(以下黄色ブ菌と略す)を始めとするグラム陽性菌が増加した(表4)。図1に黄色ブ菌の年次推移を示す。1981年以後に顕著な増加傾向を認める。これは1980年以降の第3世代セフェムを始めとする嫌気性菌やグラム陰性菌にtargetを絞った新抗生物質の開発, 普及と関連が深いと思われる。すなわち, β -ラクタマーゼに安定な第3世代セフェムは, 1970年代に問題となった β ラクタマーゼ産生GNRの難治性感染症を解決したが, 半面グラム陽性菌にたいする抗菌力が弱いためにこの黄色ブ菌の増加を招いたと考えられる。近年の黄色ブ菌の増加については他科領域でもいくつか報告⁸⁾⁹⁾されており, 後述する薬剤耐性の問題も含め今後の黄色ブ菌の動向が注目される。

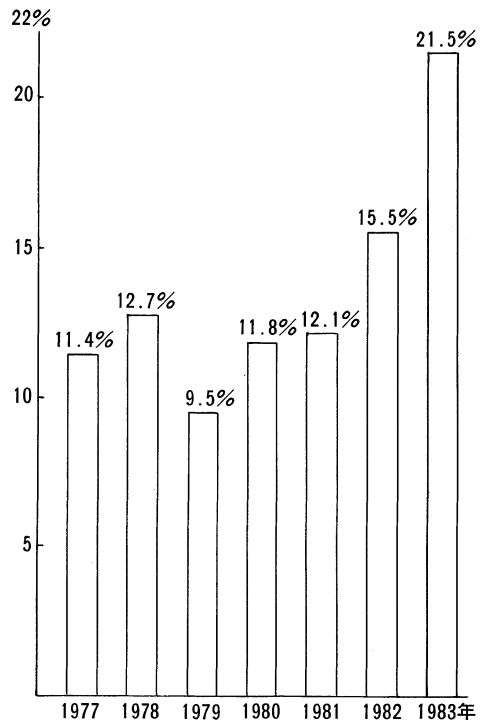


図1 *S.aureus*の年次推移

薬剤感受性について検討すると、まず全体的な傾向として従来よりある抗生物質に対してはプロテウス属を除き感受性率の低下が目立つ。一方CTM, LMOX, CFS などの新抗生物質では各適応細菌について高い感受性を示している。すなわち当然のことであるが、長期の薬剤の使用により耐性菌が増加する傾向が明らかにでている。慢性中耳炎は他の感染症とことなり、耳浴療法により局所的に高濃度の抗生物質を長期間にわたり使用することが多い点で特徴的であり、細菌と高濃度の抗生物質の接触時間が長くなり薬剤耐性を生じやすい環境が形成されている。従って同一の耳浴液を長期間に渡って漫然と投与することは、あたかも *in vitro* において耐性菌を作っているに等しい。また慢性中耳炎の菌交代現象については、一ヶ月以内に30%の症例に完全交代型の菌交代現象が見られたという報告¹⁰⁾もあり、初診時に細菌培養および薬剤感受性試験を施行するのは当然であるが、1週間から10日間同一薬剤の点耳を続けても効果が認められぬ場合、繰返し検査し現状にあわせた適格な耳浴療法を行うべきであろう。

個々の細菌の薬剤感受性については、黄色ブドウ菌におけるセフェム耐性菌の出現が目についた。I期では100%の感受性を示したCEZ, CMZに対してII期では4%に耐性菌が出現し、当科においてはII期以降漸増傾向がある。これは、1980年以降他科領域では新しい型の耐性¹¹⁾ブドウ菌として注目されているものである。

耐性ブドウ菌については、まず1950年代にPCG, TC, CPやSMなどに高度耐性を示す耐性ブドウ菌が問題となった。その耐性機構は染色体外遺伝子、すなわちミニプラスミドによるものとされ、¹¹⁾Penicillinase に安定なメチシリン(DMPPC)やCEZなどの第一世代セフェムにより解決された。¹²⁾次に1960年以降欧米ではメチシリン耐性ブドウ菌が問題となったが、この新しい型の耐性ブドウ菌は、第一世代セフェムお

よび第3世代セフェムに対して耐性を獲得している。さらにAminoglycoside, Tetracyclin, Macrolide 系抗生物質に対する耐性ミニプラスミドを持つことがあり、多剤耐性¹¹⁾化し難治性感染症を引き起こす。図2に当科で見られたセフェム耐性ブドウ菌の一例を示す。PCs, CEPsのみならず各種薬剤に広く耐性を示している。本菌は慢性中耳炎では難治性の耳漏の原因となり、またcompramized host に感染し敗血症や肺炎を発症した場合、種々の治療に抵抗する重篤な状態を生じる。当院では畠山らが¹³⁾小腸広汎切除後にセフェム耐性ブドウ菌による難治性肺炎をきたした一症例を報告し、院内感染の問題も含めて本菌の重要性を強調している。

PCG (-)	TC (+)	CEZ (-)	LCM (-)
ABPC (-)	DOTC (+)	CMZ (-)	EM (-)
MCIPC (-)	CP (-)	LMOX (-)	CLDM (-)
PIPC (-)			

図2 当科で見られたセフェム耐性ブドウ菌の耐性パターン

耐性機構については、PCsやCEPsの作用点であるmureintranspeptidase (penicillinase binding protein, 以下PBPと略す)の質的変化やセファマイシンなどにより誘導される大量のpenicillinaseによるCEPsの不活性化などが検討されている。¹²⁾また本菌は1980年の第3世代セフェムの出現に一致して増加を示しており、第3世代セフェムのなんらかの関与が想定されている。¹¹⁾このため、第3世代セフェムの臨床応用においては、十分な検討の上使用する必要があると言えるであろう。現在第3世代セフェムのなかでも比較的黄色ブドウ菌に対する抗菌力が強いセフメノキシム(CMX)の耳浴液が開発検討されているが、このような薬剤の使用に際しては、薬剤の臨床適応を厳しくcheckし、使用期限を設け漫然と投与するのを禁止するなどの黄色ブドウ

耐性化に対する防御策をとる必要があろう。また術後の感染予防として第3世代セフェムを使用する場合なども、慎重に薬剤適応を検討した上で投与する必要がある。感染予防を目的とした抗生物質は、グラム陰性菌感染の可能性が低いhostであれば、病原性の高いグラム陽性菌にtargetを絞りPCs, 第一世代セフェムを使用するのが適当と思われる。

セフェム耐性菌に有効な薬剤としては、MINO, DOTC, CMZ, FOM, VCMなどがあげられている。CMZは同じCEPs⁹⁾¹⁴⁾でありながら質的变化を起こしたPBP(PBP 2')に対してもある程度親和性を持ち耐性菌に有効であるとされている。しかしこのPBP 2'も将来さらに変化をきたし耐性化する可能性がある。またVCMについてはほとんどの耐性菌に感受性を示すが、腎障害などの副作用が強く、さらにこの薬剤は骨髄移植に限ってのみ使用が認められていることもありfirst choiceとはならない。

したがって現在のところMINO 単独およびLMOX+CET, LMOX+CMD, CMZ+FOM¹³⁾¹⁴⁾などの併用療法が検討されているが、いずれにせよ有効薬剤はかなり限られており治療に難渋する場合が多いと思われる。

終りに

1977~1983年の当科における慢性中耳炎耳漏の検出細菌と薬剤感受性の変遷について述べた。今回の調査では1980年以降の黄色菌の増加および新しい型の耐性菌であるセフェム耐性菌の出現を認めた。今後の耳鼻咽喉科領域感染症における黄色菌の動向が注目される。

参考文献

- 1) 今井昭雄, 他: 慢性中耳炎耳漏検出菌とその薬剤感受性, 耳鼻27: 701~706, 1981
- 2) 五十嵐真: 局所化学療法に伴う菌交代現象の問題, 耳候29: 772~779, 1957
- 3) 山本 馨, 他: 慢性中耳炎の耳漏より検

出される菌の種類とその薬剤感受性, 耳候39: 11~23, 1967

- 4) 後藤重雄, 他: 真珠腫性中耳炎における検出菌について, 耳鼻と臨床26: 81~82, 1980
- 5) Fowler: medicine of the ear p.172, 1947
- 6) 森 弘: 最近経験した慢性中耳炎の耳漏細菌をめぐって, 耳鼻臨床71: 3, 253~261, 1978
- 7) 山崎太郎: 慢性中耳炎の細菌の動向およびその局所療法, 耳鼻臨床71: 増1, 584~606, 1978
- 8) 清水喜八朗: 耐性ブドウ球菌の現状について: PHYSICIANS' THERAPY MA-NUAL VOL. 2, 6(8), NOV., 1984
- 9) 島田 馨, 他: セフェム剤を含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41抗生剤に対する感受性, Chemotherapy31: 835~840, 1983
- 10) 後藤重雄, 他: 慢性中耳炎の試験管内薬剤感受性と臨床効果について, 一無効例の検討 - 耳鼻23: 67~68, 1977
- 11) 横田 健: 新しい薬剤耐性機構とその対策: 化学療法の領域, vol. NO4: 76(558)~86(568), 1985
- 12) 島田 馨: 耐性ブドウ球菌感染症 - 最近の考え方と治療法: 治療: vol. 66, NO 2, 1984
- 13) 島山勝義: 小腸広範切除後, 多剤耐性ブドウ球菌による肺炎を併発した一症例: 薬理と治療: vol.13, NO 5 MAY., 1985
- 14) 横田 健: メチシリン, セフェム耐性黄色ブドウ球菌(MRSA) : 医学のあゆみ: 第131巻, 第13号: 昭和59年12月29日号, 951~956, 1984

質 疑 応 答

質問 新川 敦（東海大）

LMOXなどの第3世代 Cefem は多剤耐性菌感染症をもつ手術症例に限って術前後に使用すべきものと考えているが、先生のところでは、これら薬剤を外来で点耳薬として常用する考えかどうか。

応答 富山道夫（新潟大医）

第3世代セフェムを first choice に使用する予定はない、むしろセフメノキシムも含めこのような薬剤を漫然と投与することはセフェム耐性菌の問題もあり禁忌である、といえる。

質問 滝本 勲（愛知医大）

耳漏と手術時の乳突内分泌物の細菌とは主たる菌種は概ね一致することが多いが、本発表で耳浴治療後の菌の変化と、もし手術時、乳突内分泌物細菌の検査がしてあればその両者に差が出たか。

応答 富山道夫（新潟大医）

mastoid よりの細菌分離は施行していない。

追加 佐藤喜一（金沢医大）

CMXとFOM 耳用液の二重盲検法で得た起炎菌を統計的に整理してみた。地域別にも整理してみると僅かに菌種の頻度が違っていた。