

## ACUTE OTITIS MEDIA IN INFANTS LESS THAN 1 YEAR OLD

Rinya Sugita, Katsuhiko Fukamoto, Toyoko Oguri\*, and Koichi Deguchi\*\*

Department of Otorhinolaryngology, Urayasu Hospital, Juntendo University

\*Central Laboratory, Juntendo University

\*\*Department of Research and Development, Tokyo Clinical Research Center

### Abstract

The causative bacteria of the acute otitis media in infants are *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. Its majority of *Streptococcus pneumoniae* is sensitive against penicillin, while in recent years, infectious diseases caused by penicillin-tolerance or penicillin-insensitive *Streptococcus pneumoniae* have been also reported in Japan. Author et al report 2 cases with intractable otitis media in infants less than 1 year old.

Case 1 is a 10-month-infantile male after birth with causative bacteria of penicillin-insensitive *Streptococcus pneumoniae*, and he could not be cured by oral administration of 30-60 mg/kg/day of ampicillin (ABPC). However, he was cured by the oral administration of 70 mg/kg/day of ABPC for consecutive 14 days. The detected bacteria from secretion

in otitis media were all *Streptococcus pneumoniae* (23-type), and its MICs against penicillin were 0.78 mcg/ml and 1.56 mcg/ml in penicillin-G (PCG) and ABPC, respectively.

Case 2 is an 11-month-infantile female after birth with causative bacteria of *Streptococcus pneumoniae* by penicillin sensitivity. She was diagnosed as a common cold by a practitioner (Department of Internal Medicine), and she was not improved by oral administration of cefalor (CCL) and cefoxitin (CFX), and complicated facial paralysis. The otitis media and facial paralysis were cured by the drip infusion of 1 g/day of cefmenoxime (CMX) for consecutive 7 days, oral administration of 30 mg/kg/day of bacampicillin (BAPC) and drip infusion of hormone of steroid.

## 1才未満の難治性急性中耳炎

杉田 麟也 深本 克彦

順天堂大学浦安病院耳鼻咽喉科

小栗 豊子

順天堂大学付属医院中検

出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

はじめに

Younger child の急性中耳炎の原因菌は、肺炎球菌とインフルエンザ菌が主である。治療はampicillin (ABPC) を投与すれば、β-lactamase産生インフルエンザ菌や黄色ブドウ球菌が起炎菌の場合を除いて、治癒させることが可能であった。特に肺炎球菌を耳漏から検出すればABPCの投与で100%の症例が治癒可能で、治癒上はむしろ楽な細菌であるとの印象があった。

ところが、近年わが国でもペニシリン耐性の肺炎球菌が報告されるようになり<sup>1)2)3)</sup>、臨床上也問題となっている。

このたび、筆者らは生後1才未満の小児でABPC低感受性肺炎球菌による難治性急性中耳炎症例、およびセフェム系抗生物質を投与されていたが顔面神経麻痺を合併してきた肺炎球菌による急性中耳炎症例を経験したので報告し、若干の考察を加える。

症例呈示

症例1 藤○寛○、10ヶ月、男児

主訴：右耳漏

現病歴：1988年11月30日から、ときどき耳痛を訴え、夜泣きをしていた。12月1日に小児科医を受診し風邪の診断で抗生物質を投与された。12月3日に耳漏に気付き耳鼻科開業医を受診、右急性化膿性中耳炎、左滲出性中耳炎の診断で左鼓膜切開術をうける。そしてbacampicillin (BAPC) 360mg/dayを3日分処方され、12月5日に順天堂浦安病院耳鼻咽喉科を受診。

初診時所見：両側耳漏は粘膿性で、鼓膜は発赤し、水様鼻汁を少量認めた。

臨床経過：12月3日から1989年1月9日までBAPCあるいは amoxicillin (AMPC) を30mg/kg/dayで内服させると数日で耳漏は停止する。10~14日間継続内服した後、鼓膜所見が改善したのでBAPCを中止するとその翌日頃には再発した。経過が良いのでBAPC

		症例 藤○寛○, 臨床経過															No.1		
曜日		12.3	5	6	9	13	14	15	16	17	19	21	23	24	26	28			
耳漏	右	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	左	-	-
	鼓膜発赤	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+	+	±			
治療	薬	BAPC 360mg/day → ABPC 360mg/day (終生薬) → BAPC 360mg/day (3T) → CCL 480mg/day → AMPC + CVA 360mg/day															1.4まで		
	経過	緊急に 125mg 泣く ×3ヶ → 4:20 PM 38.2C → 3:00AM 泣く																	
細菌検査	WBC	14500																	
	検出菌	↑ CNS S.pneumoniae					↑ S.pneumoniae					↑ S.pneumoniae CNS							

  

		No.2																			
曜日		1989 1.4	6	7	9	10	14	19	24	28	30	2.6	13	20	27	28	3.1	3	6	13	20
耳漏	右	-	-	*	-	-	-	-	-	*	-	-	-	-	-	-	*	+	-	-	-
	左	-	-	*	-	-	-	-	-	*	+	+	+	±	-	-	*	+	-	-	-
治療	薬	AMPC 終了 → BAPC 360mg/day → CMX 1g/day DIV (切開) → BAPC 510mg/day → BAPC 620mg/day																			
	経過	5:20PM 中耳炎発症 → 泣く → 7:30PM 泣く																			
細菌検査	WBC	10400																			
	検出菌	↑ 中耳炎発症 S.pneumoniae					↑ 上咽頭 S.pneumoniae					↑ 中耳炎 S.pneumoniae									

表1, 2 : 症例の臨床経過

またはAMPCからcefaclorに変更したところ、2日後に左中耳炎が再発した。1月10日から1週間、cefmenoxim (CMX) 1.0g/dayを分2で点滴静注し鼓膜所見が改善したので退院させたが、わずか7日後に右中耳炎が再発した。検出菌の薬剤感受性検査にもとづき内服可能な抗生物質はABPCしか無かったので、BAPCを50mg/kg/day、60mg/kg/day、70mg/kg/dayと漸増したところ、70mg/kg/dayで中耳および上咽頭の肺炎球菌が除菌された。1989年6月7日現在、約1ヶ月半再発をみていない。

検査結果

i) 検出菌と薬剤感受性：中耳および上咽頭からの検出菌は毎回肺炎球菌で23型 (Danish Type) であった。薬剤感受性はPCG 0.05 μg/ml、ABPC 0.1 μg/mlであったが、中耳炎を反復するにつれ、それぞれ0.78 μg/ml、1.56 μg/mlと感受性が低下した(表3)。

検査日	M I C ( $\mu$ g/ml)											
	PCG	ABPC	PIPC	CCL	CEZ	CTM	CMX	CP	MINO	EM	CLDM	IPM
1988 12. 1	0.05	0.1		1.56		0.1	0.1		5.0	$\geq 100$	$\geq 100$	
12.15	0.2	0.39	1.56		1.56			3.13	6.25	$\geq 200$	3.13	
12.23	0.1	0.39	0.78		0.39			0.78	0.78	0.78	$\leq 0.05$	
1989 1. 7	0.2	0.39	0.39		0.78	0.2		3.13	6.25	$\geq 200$	50	0.025
2.20	0.78	1.56	3.13		0.78	0.78		3.13	6.25	$\geq 200$	100	0.1
3. 1	0.78	1.56	6.25		0.78	0.78		1.56		$\geq 200$	50	0.2

全菌株 23型 (Danish Type)

12月1日 東京総合臨床検査センター研究部、寒天平板法

12月15日以後順天堂大学附属医院中検、液体希釈法

表3 中耳および上咽頭から検出した肺炎球菌の薬剤感受性の推移

検査項目	検査値	正常値
IgG	633mg/dl	250~690 (0~1才)
IgA	40 "	
IgM	138 "	
IgG Subclass		
IgG <sub>1</sub>	195mg/dl	190~620 (0~1才)
IgG <sub>2</sub>	27 "	30~140 ( " )
IgG <sub>3</sub>	12 "	9~ 62 ( " )
IgG <sub>4</sub>	1 "	6~ 63 ( " )
補体価	36.3	
C <sub>3</sub>	101mg/dl	
C <sub>4</sub>	20mg/dl	
T cell	71%	66~89 %
B cell	2	4~13
OKT <sub>4</sub> (CD <sub>4</sub> )	39.1	25~56
OKT <sub>8</sub> (CD <sub>8</sub> )	15.6	17~44
OKT <sub>4</sub> /T <sub>8</sub>	2.51	0.6~2.9

表4 免疫学的検査結果

ii) 免疫学的検査結果: IgG は633mg/dlで生後0~12ヶ月の正常値内であった。IgG Subclassは IgG<sub>1</sub> 195mg/dl、IgG<sub>2</sub> 27mg/dl、IgG<sub>3</sub> 12mg/dl、IgG<sub>4</sub> 1mg/dl でIgG<sub>4</sub>

の低下が顕著であった。

症例2 森〇麻、11ヶ月、女児

主訴: 右耳漏、右顔面神経麻痺、発熱

現病歴: 1989年2月1日の朝から泣きだし、

37.3~39°C発熱、2月2日に39.5°Cとなり市内の某クリニックを受診し、cefaclor (CCL) 300mg/dayを処方された。2月3日から2月5日は、37.4°C~38°Cが続き、よく泣いた。2月6日の朝に再び体温が38.5°Cと上昇、同クリニックでcefixime (CFIX) 10mg/dayを投与される。当日、耳漏に気づきA耳鼻咽喉科を受診。右急性中耳炎の診断で鼓膜切開術をうける。2月7日、B耳鼻科受診し37.3~38°C。2月8日、体温は37.1~37.5°Cであったが右顔面神経麻痺が出現、2月10日にA耳鼻咽喉科からの紹介で順天堂大浦安病院耳鼻科を受診、ただちに入院となる。

初診時所見：右鼓膜の後上方が腫脹し、膿汁が流出していた。泣くと右顔面神経麻痺が著明であった。

臨床経過：起炎菌が判明するまで、azactum 1g/day、clindamycin 600mg/dayを点滴静注した。しかし、まったく臨床所見は改善せず、2月14日に肺炎球菌を中耳炎分泌物と上咽頭ぬぐい液とから検出し、マクロライ

検査結果：初診時にWBC 12500/mm<sup>3</sup>、IgG 834mg/dlと上昇していたことを除いて、異常は無い(表6)。

<b>WBC</b>	<b>12500 /mm<sup>3</sup></b>
<b>赤沈</b>	<b>73 mm/hr</b>
<b>CRP</b>	<b>1.6</b>
<b>補体価</b>	<b>55.5</b>
<b>IgG</b>	<b>834 mg/dl (正常値 250~690)</b>
<b>IgA</b>	<b>40</b>
<b>IgM</b>	<b>120</b>
<b>T cell</b>	<b>79 %</b>
<b>B cell</b>	<b>2 %</b>
<b>IgG-FCR T cell</b>	<b>5 %</b>
<b>PHA<sup>+</sup></b>	<b>56803 CPM</b>
<b>control</b>	<b>480 CPM</b>
<b>PWM<sup>+</sup></b>	<b>8734 CPM</b>
<b>control</b>	<b>480 CPM</b>
<b>OKT<sub>4</sub> (CD<sub>4</sub>)</b>	<b>34.5 %</b>
<b>OKT<sub>8</sub> (CD<sub>8</sub>)</b>	<b>28.1 %</b>
<b>T<sub>4</sub>/T<sub>8</sub></b>	<b>1.23</b>

(森〇麻)

症例 森〇麻, 臨床経過

曜日	2.10	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	3.1	2
体温	36.4																	
耳漏	*	*	*	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
鼓膜腫脹	*	*	*	*	+	+	+	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-
顔面神経麻痺	*	*	*	*	*	*	*	*	*	+	+	+	+	-	-	-	-	-
治療	AZT 1g/day, CLDM 600mg/day, DIV (2.10-2.14) CMX 1g/day, DIV (2.15-2.20) AMPC 600mg/day p.o. (2.21-2.24) プレドニン 20mg (2.21-2.24) → プレドニン 10mg (2.25-2.28) 鼓膜切開術 (-) (2.17)																	
検査成績	WBC 12500/mm <sup>3</sup> (2.10) 中耳(上咽頭) S.pneumoniae (2.14)																	

表5 症例2の臨床経過

D系抗生物質には耐性であったので、CMX 1g/dayの点滴を実施した。点滴開始2日後には耳漏は停止、鼓膜の発赤・腫脹は軽減した。2月20日からプレドニンを20mg/day、10mg/dayと漸減投与したところ、ステロイド投与開始後6日目で顔面神経麻痺は消失した。

表6 症例2の検査成績

検出菌のMICはCCL 0.39 μg/ml、ABPC <0.025 μg/ml、CMX 0.025 μg/mlおよびCLDM >200 μg/mlであった(表7)。

薬剤	検出菌	耳漏	上咽頭ぬぐい液
		肺炎球菌 (10 <sup>5</sup> /CFU)	肺炎球菌 (10 <sup>5</sup> /CFU)
ABPC	<0.025	<0.025	<0.025
CCL	0.39	0.39	0.39
EM	>100	>100	>100
RKM	12.55	12.55	12.55
CLDM	>100	>100	>100
MINO	>100	>100	>100
OFLX	6.25	6.25	6.25
CMX	<0.025	<0.025	<0.025

東京総合臨床検査センター 寒天平板法

表7 症例2の検出菌の薬剤感受性

## 考 察

小児の急性化膿性中耳炎の主な原因菌は、肺炎球菌とインフルエンザ菌であり、この2菌種で全分離株の70%以上となる<sup>4)</sup>。肺炎球菌のペニシリン系抗生物質に対する感受性は、きわめて良好で $0.025 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。

ところが、1980年に小栗らはペニシリン耐性肺炎球菌を喀痰から分離しているが、近年となり小児を中心として $\beta$ -ラクタム耐性肺炎球菌が原因菌である症例が報告され問題となってきた。佐藤ら(1989)<sup>3)</sup>はペニシリン低感受性肺炎球菌症例5例を報告している。内訳は中耳炎4例、髄膜炎1例でいずれも基礎疾患(急性単球形白血病、脳性マヒ、麻疹、未熟児など)を有し、事前に種々の $\beta$ -ラクタム系抗生剤を投与されている。

$\beta$ -ラクタム剤耐性肺炎球菌として報告されている菌株はブドウ球菌、腸内細菌などのグラム陰性桿菌に比べるとMIC値はかなり小さい。ペニシリン耐性肺炎球菌と報告されているPCGのMIC値は $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ あたりを耐性株とみなし、 $0.02 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下を感性株とし、 $0.1 \sim 1 \mu\text{g}/\text{ml}$ を中等度耐性菌、Penicillin G Insensitive *Streptococcus pneumoniae* (PISP) としている。

著者らの症例から検出した肺炎球菌のPCGに対するMICは、当初は $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ でPISP傾向があったが中耳炎を反復するにつれてMIC値は悪くなり $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ とPISPに変化した。

ペニシリン低感受性肺炎球菌の出現の背景はまだ解明されていない。自験例をみるかぎりPCを長期間使用したことが感受性低下をまねいていることは明らかである。

肺炎球菌の $\beta$ -ラクタム剤耐性機構は $\beta$ -ラクタマーゼによるものではなく、penicillin binding protein (PBP)の変化によるものと考えられている<sup>5)</sup>。したがって筆者が第1例の途中でAMPCとクラブラン酸の合剤を使用

してもただちに再発したことは当然である。症例1のPBPはこれから測定する予定である。

症例1においてBAPCを内服すると比較的短時間に耳漏が停止するものの、抗生物質を終了すると直ちに再発すること、抗生物質の内服中あるいは終了直後でも上咽頭には肺炎球菌が存続し、完全に除菌できない理由を考えてみたい。一因として、<sup>1)</sup>中耳腔あるいは上咽頭粘膜への抗生物質の移行が不十分、<sup>2)</sup>細菌の感受性が低下している、<sup>3)</sup>免疫が不十分、などがあげられる。

BAPC $10\text{mg}/\text{kg}$ を1回内服すると2時間後の耳漏内抗生物質濃度は $0.39 \sim 1.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、従来検出されている肺炎球菌のMIC<sub>100</sub>を明らかに越える量が移行している。症例1は耳漏内BAPC濃度を測定していないが、腸管でのBAPCの吸収が悪くBAPCは耳漏へ移行はしているものの殺菌濃度まで達せず、静菌状態にとどまっているものと推測する。

免疫学的に症例1の $1\text{gG}$ 量は $0 \sim 12$ ヶ月の乳児の正常域にあるが、 $1\text{gG}$  Subclassについてみると $1\text{gG}_2$ は若干の、 $1\text{gG}_4$ は明らかに低下している。 $1\text{gG}$  Subclassの正常値の研究は少なく、SHUR(1987)<sup>6)</sup>によれば $0 \sim 1$ 才の $1\text{gG}$ の正常値は $250 \sim 690\text{mg}/\text{dl}$ 、 $1\text{gG}_1$  $190 \sim 620\text{mg}/\text{dl}$ 、 $1\text{gG}_2$  $30 \sim 140\text{mg}/\text{dl}$ 、 $1\text{gG}_3$  $9 \sim 62\text{mg}/\text{dl}$ 、 $1\text{gG}_4$  $6 \sim 63\text{mg}/\text{dl}$ とされている。

$1\text{gG}$  Subclassの異常は反復性感染の原因の1つであり<sup>7)</sup>、とくにpolysaccharideの莖膜を有する細菌(たとえば肺炎球菌、インフルエンザ菌)による反復性上気道炎および肺感染症を有する患者に $1\text{gG}_2$ の欠損または低濃度がみられている<sup>8,9)</sup>。1才半以下の子供で、 $1\text{gG}_2$ レベルが低くなりやすい。

症例2はセフェム系抗生物質の投与量に問題があったものとする。すなわちCCLを $30\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ で処方しているが、中耳炎には最低限 $40\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ が必要とされている。またCCLが無効であるからCFIXに変更して

いるがCFIXは吸収も悪く、血中濃度も低い。さらに肺炎球菌に対するMICもABPCのように良好でない。セフェム系抗生物質は味やにおいの点でABPCよりも頻用されるが、抗菌力はPCSよりも明らかに劣るので、投与にさいしては投与量、原因菌との関係などに十分に注意する必要がある。

### ま と め

ペニシリン低感受性肺炎球菌が原因菌である反復性中耳炎をBAPC投与量も漸増することで治癒に成功した例、および顔面神経麻痺を合併した急性中耳炎症例の治癒経験を報告した。

### 文 献

1. 小栗豊子、小酒井望：臨床材料から分離した肺炎球菌の血清型別と抗生物質感受性。Jap. J. Antibiotics, 34 : 95~101, 1981
2. 小栗豊子：肺炎球菌の臨床細菌学的研究。臨床材料からの検出状況、菌型分布、薬剤感受性の推移、特にβ-ラクタム剤耐性菌について。Jap. J. Antibiotics, 39 : 783-806, 1986.
3. 佐藤幸一郎、実村 信：小児におけるPonicillin低感受性S-pneumoniae感染症の経験。感染症学雑誌 63 : 189-193, 1989.
4. 杉田麟也、河村正三、藤巻 豊：Primary care hospitalにおける急性化膿性中耳炎検出菌とその季節的な特徴について。耳鼻臨床 75 : 921-926, 1982.
5. Neu, H. C. : Changing mechanism of bacterial resistance. Am. J. Med. 77 : 11-23, 1984.
6. Schur P. H. : IgG subclasses-A Review. Annals of Allergy 58 : 89-96, 1987.
7. Schur P. H., Borel H, Gelfand EW., et. al. : Selective gamma-G globulin Deficiencies in patients with recurrent pyogenic infections. N. Eng. J. MED. 283 : 631, 1970.
8. Umetsu D. T., Ambrosino D. M., Qwinti I., et. al. : Recurrent sinusitis and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG-subclass deficiency. N Engl. J. Med. 313 : 1247, 1985.
9. Oxelius V. A. : Immunoglobulin G (IgG) subclasses and human disease. Am. J. Med. Supple : 7-18, 1984.

### 質 疑 応 答

質問 内藤 雅夫（保衛大）

- 1) バカンピシリンは特有のにおいがあり乳幼児は服用しづらと思われるがそのようなことはなかったでしょうか。
- 2) 耳漏出現時鼻症状の悪化はみられなかったでしょうか。

応答 杉田 麟也（順大浦安）

- ① ペングローブF<sup>®</sup>は咬まなければ苦みは無い。母親は一生懸命に抗生物質を内服させ、子供も飲んだと云っている。
- ② 初診時は水様鼻汁が少量認められた、その後は鼻汁を認めていない。耳管隆起の浮腫が強かったことが印象的である。