

BACTERIOLOGICAL STUDY OF CHRONIC OTITIS MEDIA WITH REPEATED OTORRHEA AND THE CHANGE OF SENSITIVITY TO ANTIBIOTICS.

Masakazu Kosaka, Tomoko Nakashima, Yuichi Tsurusako,
Ikuro Inokuchi, Shinichiro Kawakami, Yu Masuda

Microorganisms were investigated in 26 patients, who were affected with chronic otitis media (COM) with a few times otorrhea. The results were as follows.

1) The same species were isolated most frequently from a few times otorrhea (13 of 26 cases). The species were *Staph. aureus* (5 cases), *P.aeruginosa* (4 cases), *Staph. epidermidis* (3 cases) and *P.cepacia* (1 case). For each species, the similar

sensitivity to antibiotics were observed.
2) After NFLX was administered for MRSA infection in COM, Cephem antibiotics (EZ, LMOX etc) showed the recovery of sensitivity to *Staph. aureus*.

3) We observed the superinfection by Methicillin-Cephem-Resistant *Staph. epidermidis* (MRSE) after antibiotics therapy for MRSA in COM.

数回の耳漏を認めた慢性中耳炎における 検出菌とその薬剤耐性の変化

小坂 正和 中島 智子 鶴迫 裕一
井口 郁雄 川上 晋一郎 増田 游

岡山大学医学部耳鼻咽喉科

はじめに

耳鼻咽喉科感染症は新しい抗生物質の開発に伴って、種々の耐性菌及び菌交代現象を生じた為、その様相は変化しつつある。特に、慢性中耳炎の場合には、比較的長期間にわたり抗生剤を全身のもしくは局所的に投与する機会が多く、薬剤耐性が生じやすいと考えられる。

今回、我々は1988年、1989年の2年間に3～4回の耳漏反復をみた26名の慢性中耳炎患

者に対して、検出菌と薬剤感受性の変化について検討したので、若干の考察を加えて報告する。

対象と検査法

1988年1月から1989年12月までの2年間に、当科外来を受診し、少なくとも1ヶ月以上の間隔で数回の反復する耳漏が認められ、かつ細菌検査を施行した慢性中耳炎26耳（非手術耳症例：14耳、術後耳：12耳）を対象とした。真珠腫性中耳炎は今回の検討からは除外した。

方法はキャリーメート耳鼻科用（小野薬品社製）にて直接耳漏を採取し、当院中央検査室での結果をもとに分離菌及び薬剤感受性について検討した。薬剤感受性は、昭和ディスク（昭和薬品化工）を用い、阻止円直径より感受性（-）～（+++）の4段階の判定を行った。

結 果

対象とした26耳の耳漏からの検出菌は15種88株であった。内訳はグラム陽性菌57株（64.8%）、グラム陰性菌31株（35.2%）で、黄色ブドウ球菌が30株と最も多く、表皮ブドウ球菌22株、緑膿菌18株の順であった。（Table 1）。

GPB	<i>Staph. aureus</i>	30
	<i>Staph. epidermidis</i>	22
	<i>Corynebacterium spp</i>	3
	<i>Streptococcus viridance</i>	1
	<i>Bacillus spp</i>	1
GNB	<i>P. aeruginosa</i>	18
	<i>P. cepatica</i>	4
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
	<i>Pseudomonas spp</i>	1
	<i>Proteus mirabilis</i>	1
	<i>E. coli</i>	1
	<i>Alcaligenes spp</i>	1
	<i>Achromobactor</i>	1
	<i>Enterobactor cloacae</i>	1
	<i>Serratia marcerens</i>	1

Table 1 検出菌の種類

また同一菌種の検出頻度についてみると、3～4回の反復耳漏に対していずれも同じ菌種であった症例が13例（50%）、3回の耳漏中2回が同一菌種であった症例は7例（27%）、3回とも異なった菌種であったものが6例（23%）であった（Table 2）。更に3～4回の反復耳漏からの検出菌が同一菌種であった13

1) 3～4回共に同一菌種	:	13例
2) 3回中2回が同一菌種	:	7例
3) 3回とも異なる菌種	:	6例
		計 26例

Table 2 反復する耳漏からの検出菌頻度からみた分類

例についてみると、*Staph. aureus* 5例、*P.aeruginosa* 4例、*Staph. epidermidis* 3例、*P.cepacia* 1例であった（Table 3）。

1) <i>Staph. aureus</i>	:	5例
2) <i>P. aeruginosa</i>	:	4例
3) <i>Staph. epidermidis</i>	:	3例
4) <i>P. cepatica</i>	:	1例
		計 13例

Table 3 3～4回共に同一菌種であった慢性中耳炎の検出菌

	88/7 (++)	88/11 (++)	89/1 (+)	89/6 (++)
ABPC	-	-	-	+
AMPC	-	-	-	+
CEZ	+	++	+	++
CZX	-	-	++	-
LMOX	+	+	+	++
CCL	-	-	-	-
GM	-	-	-	-
AMK	+	+	++	+
MINO	+	+	++	++
FOM	+	+	++	++
NFLX	++ ↑	+	+	+

NFLX . 400mg 2 × (七) NFLX . 600mg 3 × (七) NFLX . 600mg 3 × (七) CCL . 200mg 2 × (七) NFLX . 600mg 3 × (七)

Table 4 検出菌がいずれも *Staph. aureus* であった症例の薬剤感受性 (39Y F)

Table 4 及び表 5 には 3 ~ 4 回の反復する耳漏からの検出菌がいずれも *Staph. aureus* であった症例の薬剤感受性と耳漏発生時に投

	88/5 (＃)	89/2 (＃)	89/6 (＃)	89/9 (＃)
ABPC	＃	＃	＃	＃
AMPC	+	＃	＃	＃
CEZ	＃	＃	＃	＃
CZX	＃	＃	＃	＃
LMOX	＃	＃	＃	＃
CCL	＃	＃	＃	＃
GM	+	＃	＃	＃
AMK	+	＃	＃	＃
MINO	＃	＃	＃	＃
FOM	-	+	＃	＃
NFLX	＃ ↑ NFLX . 600mg 3 × (七)	＃ ↑ CCL 750mg 3 × (齒)	＃ ↑ NFLX . 600mg 3 × (齒)	＃ ↑ NFLX . 600mg 3 × (齒)

Table 5 検出菌がいずれも *Staph. aureus* であった症例の薬剤感受性 (34Y M)

	89/7 (＃)	89/9 (＃)	89/10 (＃)
ABPC	-	-	-
AMPC		-	-
CEZ	-	-	-
CZX	-	+	-
LMOX	+	-	+
CCL		-	-
GM	-	-	-
AMK	-	-	-
MINO	+	+	+
FOM	-	-	-
NFLX		+	+
ST	+	+	+

Table 6 検出菌がいずれも *P. cepatica* であった症例の薬剤感受性 (15Y M)

	88/10 Staph. aureus (＃)	88/12 Staph. aureus (＃)	89/3 Staph. epidermidis (＃)
ABPC	+	+	+
AMPC	+	+	+
CEZ	-	-	-
CZX	-	-	-
LMOX	-	-	-
CCL	-	-	-
GM	+	+	+
AMK	+	+	+
MINO	+	+	+
FOM	-	-	-
NFLX	+	+	+
	↑ CCL . 1500mg 3 × (七)	↑ CFIX . 300mg 3 × (七)	↑ NFLX . 600mg 3 × (七)

Table 7 多くの薬剤に耐性を示した *Staph. epidermidis* の検出された症例 (58Y F)

与した抗生剤の種類を示している。Table 4 では初回耳漏の検出菌はMRSAを疑わせる薬剤感受性となっており、以後に発生した耳漏から検出された *Staph. aureus* も類似した薬剤感受性となっている。しかし各薬剤についてみると初回時(1988年7月)のNFLX投与後、NFLXの感受性の低下とCBZの感受性の回復傾向が認められた。Table 5 で示した症例でも、検出された *Staph. aureus* の薬剤感受性は類似した傾向を示しているが、AMPC, GM, FOM等で薬剤感受性の回復が認められる。

Table 6 には検出菌がいずれも *P. cepatica* であった症例について示している。 *P. cepatica* の薬剤感受性はST, MINO, NFLXに感受性を示す程度で他の多くの薬剤に耐性を示していた。川崎ら¹⁾の報告しているように本症例も極めて難治性で1989年10月以後も時に *P. cepatica* による急性増悪をきたしていた。

Table 7 は1988年10月及び1988年12月に *Staph. aureus* が検出された後、1989年3月には *Staph. epidermidis* が検出された症例を示し

ている。ここで検出された*Staph. aureus*もMRSAの可能性が高いと考えられるが、1989年3月に検出された*Staph. epidermidis*の薬剤感受性もそれらに極めて類似し、多くの薬剤に耐性を示していた。

考 察

慢性中耳炎の急性増悪に伴う耳漏出現に対して、その起因菌が外来細菌によるものか、あるいは宿主内に生着している細菌によるものかの検索は困難とされている。しかし、今回我々の検索した反復する耳漏からの検出菌がいずれも同一菌種であった症例が26例中13例と50%を示していた点、及び、検出された同一菌種が症例により類似の薬剤感受性を示している点から、宿主内に生着している細菌による再感染が大きく関与しているものと推察される。

ところで、現在耳漏咽喉科領域においてMRSA感染症が重要視されている²⁾が今回の調査でも、表4及び表7に示したようにMRSAによると考えられる慢性中耳炎の急性増悪が観察されている。表4で初回耳漏に検出された*Staph. aureus*はペニシリン系及びセフェム系抗生剤に対して耐性を示し、MRSAであると推察された。初回耳漏出現時NFLX400mg/日が投与された以後ではその薬剤感受性が低下しているが、逆にCEZ、LMOX等の薬剤感受性の回復が観察された。

一般にMRSAは周囲環境にβ-ラクタム剤が存在して初めてPBP2'等を産生する誘導耐性の機構である³⁾と考えられている。一方NFLXの作用点はDNA gyraseであり、今回の観察結果からは、このように作用機序の異なる抗菌剤を投与し、β-ラクタム剤の投与を避けることにより、PBP2'等の産生が低下している可能性のあることが推察された。

一方、表7にはMRSAによる急性増悪の後、薬剤感受性の極めて類似した*Staph. epidermidis*が検出され、いわゆるメチシリン・セフェ

ム耐性表皮ブドウ球菌(MRSA)²⁾である可能性が高いと考えられる。この症例での抗生剤投与についてみると、感受性のないCCL1500mg/日が初回に、2回目の耳漏出現時にはCFIX300mg/日が投与されて、このような環境下のもとに*Staph. epidermidis*の耐性化が促進されたものと推察された。

一般に慢性中耳炎の急性増悪期にはディスクテスト施行時に広域抗生剤を投与することが多く、今後更にこのようなMRSAの出現する可能性がある。これを予防する為には諸家²⁾³⁾⁴⁾の報告にみられるようにNFLX等のNew Quinolone剤やFOM+CMZ等の併用療法が有効と考えられる。

最後に、今回の調査では*P.cepacia*による反復耳漏が1例観察されたが、この菌は院内感染の原因として極めて難治性となりやすいことが報告¹⁾されており、今後はこの菌に対して十分な対策を行うことも重要であろう。

ま と め

- 1) 反復する耳漏からの検出菌では3～4回とも同一菌種である症例が26例中13例と最も多く、また各回の薬剤感受性は類似していた。このことから、慢性中耳炎の急性増悪の反復には宿主に生着している菌の関与が大きいと推察された。
- 2) DNA gyraseを作用点とするNFLX投与により、β-ラクタム剤の投与をやめるとMRSAと考えられる*Staph. aureus*に対するCEZ、LMOX等のセフェム系抗生剤の感受性回復が認められた。
- 3) MRSAによると推定された慢性中耳炎の薬物療法の経過中、メチシリン・セフェム耐性表皮ブドウ球菌によると考えられる菌交代現象が認められた。

文 献

- 1) 川崎順久 他：当院耳鼻科外来に於るPseudomonas感染症の検討。耳鼻感染 3：126-131, 1984.

- 2) 横田 健 他 : MRSA感染症の現状と対策. メディカル・レビュー社 (1990).
3) 菊池 賢 他 : Methicillin-Resistant Staph. aureus. JOHNS 5 (11) : 119-124,

1989.
4) 横田 健 : MRSAの耐性機構と対策. 日本臨床 46 : 189-199, 1988.

質 疑 応 答

質問 高崎智彦 (ユニチカ中央病院)

- ① 同じような薬剤耐性のMRSAが数回の感染時に検出されたということは、非感染時にはそのMRSAが常在していたと考えられますか。

質問 北村溥之 (天理病院)

- ② 治療はどのようにされていたか。内服のみか点耳薬も併用していたか。

応答 小坂正和 (岡山大学)

- ① MFLX投与によりCER, LMOXの感受性が回復したのではなく、各回ごとに菌種が異なっているのではないか。

御指摘の可能性もあります。しかし、反復耳漏からの検出菌で同一菌種が検出される確率が高く、かつそれらの薬剤感受性が似ていることから、宿主内の生着菌の再感染によると考えると、感受性回復にも妥当性が出てくると思います。

- ② 今回検討した症例では、内服のみで点耳薬は併用していません