

第22回日本耳鼻咽喉科感染症研究会シンポジウム

BACTERIOLOGY OF INFECTIOUS DISEASES IN OTORHINOLARYNGOLOGY IN JAPAN:A REVIEW

Rinya Sugita

Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University Urayasu Hospital

Bacteria isolated from patients with otolaryngeal infections in Japan were studied to determine how the bacteria changed during the periods we examined, and causes for the changes postulated,

1. Acute suppurative otitis media in pediatric patients.

The leading bacteria reported as recovered from patients with the disease during the 1930s and the first half of the 1940s were *H.influenzae*, *S.pneumoniae* and *S.pyogenes*. *S.aureus* was thought as a contamination in the external auditory canal. The detection ratio of *H.influenzae* and *S.pneumoniae* decreased considerably to 0 % or a little more during a period of 1948 to the first half of the 1970s, while that of *S.aureus* increased to over 70% at the highest. Around 1977 to 1979, however, the detection ratio of *H.influenzae* and *S.pneumoniae* increased again, while *S.aureus* decreased to approximately 10%, as the similar tendency was noted during the 1930s.

S.pyogenes kept decreasing since 1930s, the detection ratio being about 8 % in 1992.

The order of recovery rates of bacteria in 1992 were *S.pneumoniae* > *H.influenzae* > *S.pyogenes* > *S.aureus*. Penicillin G-insensitive *Streptococcus pneumoniae* (PISP), recovered from a patient with otitis media

first in 1989, now consists of 25% of the entire *S.pneumoniae* as of the end of June 1992.

2. Chronic otitis media

S.aureus, *P.aeruginosa* and *Proteus* sp. have been the leading bacteria isolated from patients with the disease since 1917, when they were reported first, till 1992, this year. *Streptococci* and *S.pneumoniae* were within the first six of the most frequently recovered bacteria from 1917 to 1970, when both bacteria dropped off from records. Since 1980s, *S.aureus* has increased, while *P.aeruginosa*, *Proteus* and *Providencia* have decreased. Attenuated bacteria such as *Achromobacter* have been slightly increasing. The MRSA, or Methicillin-resistant *S.aureus*, is often recovered from patients with chronic otitis medis.

3. Rhinitis and sinusitis in pediatric patients.

During the 1950s, *staphylococcus* was recovered most frequently, followed by *streptococcus*. Isolation of *H.influenzae* or *S.pneumoniae* consisted of only a few %. During 1960s, the frequency of recovery of the *streptococcus* decreased considerably, whereas *H.influenzae* and *S.pneumoniae* consisted of the major recoveries. A similar tendency is still found in 1980s, or 20 years later. *B.catarrhalis* is also isolated in high frequency, although it is not clear

whether the bacterium causes the above diseases or not. The PISP consists of 20 % of the entire recovery.

4. Chronic sinusitis.

During the 1920s, *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *S.aureus* and *S.pyogenes* were the leading bacteria recovered from patients with the disease. During the period from 1953 to 1977, the frequency of recovery of *H.influenzae* and *S.pneumoniae* decreased drastically, while that of *S.aureus* increased considerably. However, *H.influenzae*, *S.pneumoniae* and *S.pyogenes* have again begun to increase since 1979, and currently, the above three plus *S.aureus* and anaerobic bacteria consist of the major recovery of bacteria. The importance of anaerobic bacteria was found through the studies by Baba (1970).

5. Acute tonsillitis

The frequency of recovery of *S.pyogenes* is said to have decreased. The detection ratio differ depending on the severity of the disease ; severe cases > moderate > mild, or the highest rate of recovery in severe cases and the lowest in the mild cases. In some studies, *S.pyogenes* was isolated from 73 to 75 % severe cases of acute tonsillitis, 46 % of moderate cases and around 20 % of mild cases. *S.pyogenes*

has not decreased.

6. Peritonsillar abscess

Most of the isolated bacteria are anaerobic such as *S.pyogenes*, *Peptostreptococcus* and *Bacteroides*. There are only few reports of anaerobic bacteria in Japan.

7. Isolated bacteria from acute otitis media, rhinitis and sinusitis of pediatric patients are basically same in 1930s, 1950s and 1992, indicating that bacteria causing these acute infection have not changed during the periods we studied.

8. Causes of change in isolated bacteria are conjectured as follows :

- 1) Technical aspects in isolation of bacteria: method of collection and storage of specimens, culture medium, and ability of laboratory technicians.
- 2) Antibiotics taken by patients without prescriptions: gradual decreases in *S.pyogenes* in acute otitis media, or disappearance of *S.pneumoniae*, *streptococcus* and decreases in *Pseudomonas* and *Proteus* in chronic otitis media are some examples.
- 3) Medical facilities where statistics are taken; results may differ whether statistics are taken in primary care hospitals or general hospitals.

耳鼻咽喉科領域の各種感染症の 原因菌の時代による変遷

杉 田 麟 也

順天堂大学医学部附属
順天堂浦安病院耳鼻咽喉科

はじめに

感染症の原因菌は治療に使用される抗生物質に伴って時代とともに変化することが考えられる。原因菌の変化を把握することは治療を効果的に実施する上で重要な因子である。このたびは耳鼻咽喉科領域の主要な感染症における検出菌あるいは原因菌の年代的な変遷を検討したので報告する。

I. 急性化膿性中耳炎

原因菌に対する考え方が最も大きく変化した疾患である。本疾患は小児期に多発し、鼻・副鼻腔炎のような上気道炎に続発、経耳管感染である。

Table 1 に1930年代から1992年までの小児急性化膿性中耳炎の成績を文献にもとづき示

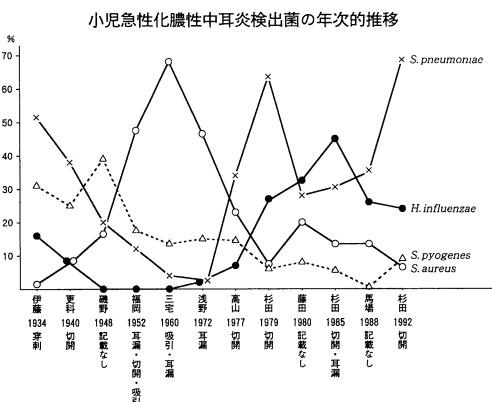


Table 1 Microorganisms Isolated From Pediatric Acute Otitis Media In Japan (Prewar-Present)

した。大きな特徴は、*Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*)、*Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*) および *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) の著明な増減と、A群溶連菌 (*Streptococcus pyogenes* : *S.pyogenes*) が1930年代から漸減していることである。

すなわち、*S.pneumoniae*、*H.influenzae*、*S.pyogenes* は1930～1940年代は急性中耳炎の主要な原因菌であり、*S.aureus* は数%にすぎず contamination と考えられていた。とこ

ろが1948年から *H.influenzae*、*S.pneumoniae* が激減し数%または 0 %となり、これと反対に *S.aureus* が急増して最高70%を占めるようになった。そのため急性中耳炎の原因菌は *S.aureus* であると1980年代前半までは信じられてきた。

1979年に杉田らは鼓膜切開による中耳貯留液の採取、液体培地で栄養に富む trypticase soy broth (TCS Broth) を使用して検体採取から培養開始までの間の検体保存、チョコレート寒天培地やウサギ血液寒天培地など *H.influenzae* の発育可能な培地使用、優れた臨床検査技師との共同作業、などに留意して検出菌について検討したところ、従来の成績と大きく異なり *S.pneumoniae*、*H.influenzae* が主体で *S.aureus* は10%以下と少数であり、1930年代の成績に類似していることが判明した¹⁾。

興味あることに米国でも1945年以前には耳漏症例を対象とし *S.aureus* が主体であり *S.pneumoniae*、*H.influenzae* は少数しか検出されていない。ところが1945年以後は鼓膜切開や鼓膜穿刺により中耳貯留液を採取するようになり、*S.aureus* はむしろ contamination であり *S.pneumoniae*、*H.influenzae* が主要な原因菌であるように考えられるようになった。

わが国において1930～1940年代および1979年以後の成績と1948～1970年代前半までの成績が大きく異なった原因を考えてみたい。

1. 1948年～1970年代前半はすでは鼓膜穿孔を生じ外耳道に流出貯留していた耳漏を細菌検査の検体としていた。これに対し1930年代や1970年代後半からは新鮮症例を対象に鼓膜切開直後に流出した中耳貯留液を検体とするようになった。耳漏を細菌検査の検体とする。外耳道の常在菌が混入し、真の原因菌は不明となる。

2. *S.pneumoniae*, *H.influenzae* は栄養要求が厳しく、更に乾燥状態では2時間以内で死滅する。一方、*S.aureus*, *P.aeruginosa* は栄養要求が厳しくなく、その上に乾燥下でも48時間まで生育可能である¹⁰⁾。従って急性中耳炎の原因菌の検討には栄養に富んだTCS Broth入り滅菌試験管や市販のキャリーメイト[®]などを使用して検体採取直後からの保存が不可欠である。保存とは24時や48時間ではなく、1分をも意味する。

3. *H.influenzae* の培養にはチョコレート寒天培地や新鮮なウサギ血液入り寒天培地の使用が不可欠なれど、未使用の状態であった。

4. 1930年代、1940年代前半はあくまで研究として細菌学を勉強した医師が、診断、検体採取、保存、培養、同定を実施していた。

1945年以後は大学病院や大病院の外来データを単にまとめただけと思われる報告が多い。

5. 中検での検査が主流となったが、*H.influenzae* や *S.pneumoniae* など臨床細菌学の知識を有する技師が不足している。

6. *S.pyogenes* が漸減している理由としてABPCやセフェム系抗生物質の普及が考えられる。

以上が1948年から1970年代前半とその前後の成績が異なった理由として考えられる因子である。

原因菌の変化としてわれわれ臨床家にとって困った問題が生じてきている。菌種の点では無く薬剤感受性の変化である。すなわち、*S.pneumoniae* は従来PC系抗生物質に非常に感性であり minimum inhibitory concentration (MIC) は $\leq 0.025 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。ところが1987年を境としてPC低感受性菌が急増している。中耳炎、副鼻腔炎、髄膜炎などから検出されておりきわめて近い将来において大きな問題となるであろう。

PC低感受性肺炎球菌 (PCG insensitive *Streptococcus pneumoniae* : PISP) は *S.aureus* や *P.aeruginosa* のように MIC 値は高くないのが特徴である。すなわち MIC $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を低感受性株、 $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を耐性としている。低感受性のメカニズムは β -lactamase の産生ではなく、Penicillin binding protein (PBP) の変化と考えられている²⁾。

PISPの頻度は1987～1991年は肺炎球菌の17% (出口、1992)³⁾、1992年前半に耳鼻科開業医7件で急性中耳炎患者の中耳炎分泌物の検出菌を検討した成績では25%⁴⁾、紹介制の千葉県こども病院耳鼻科では45%であり、今後短時間での増加が予想される。

著者の経験では⁵⁾ PISP症例は常用量のPCを処方していたのでは *S.pneumoniae* を除菌できないために短期間に中耳炎を反復する。対策はPCの処方量の增量あるいは点滴静注が必要である。セフェムも同様に効果的では無い。

II. 慢性中耳炎

小児は少なく、成人が多いという違いが急性中耳炎との間にみられる。

慢性中耳炎の検出菌も時代により多少の変化がある。基本的には1910年代から現在にいたるまで *S.aureus* *P.aeruginosa*, *Proteus* などである (Table 2)。しかし、1950年代前半までは *S.pneumoniae* や連鎖球菌が主要な検出菌の1つとして報告されているが1950年代後半からは *S.pneumoniae*, 連鎖球菌は姿を消してしまった⁶⁾。

Table 3に1970～1979年と1984～1986年の著者の成績を比較して示した。順天堂医院と順天堂浦安病院はいずれも大学の附属病院ではあるが浦安病院は新鮮例が受診する機会が多い点を加味して成績を読む必要があるかも知れない。1983～1984年は *S.aureus* が増加し反対に *P.aeruginosa*, *P.mirabilis*, *Providencia* が減少した。この傾向は出口の1977～

報告者	年 代	1	2	3	4	5	6
羽 根	1917	ブ 菌	連鎖球菌	大 腸 菌	緑膿菌	結核菌	—
村 上	1936	ブ 菌	緑膿菌	連鎖球菌	肺炎球菌	Proteus	Diph-d
細 谷	1943	緑膿菌	黄色ブ菌	Coryne	Proteus	連鎖球菌	肺炎球菌
磯 野	1951	連鎖球菌	Proteus	肺炎球菌	Diph-id	ブ 菌	緑膿菌
西 端	1957	ブ 菌	Proteus	緑膿菌	大 腸 菌	—	—
河 村	1962	黄色ブ菌	緑膿菌	Gr(+)Coci	Proteus	表皮ブ菌	—
山 本	1967	ブ 菌	緑膿菌	Proteus	連鎖球菌	Coryne	Providencia
江 田	1970	黄色ブ菌	表皮ブ菌	緑膿菌	Providencia	Proteus	β -stiept
杉 田	1976	黄色ブ菌	表皮ブ菌	Coryne	緑膿菌	P.mobilis	P.incenstans

Table 2. Mainorganisms Detected From Chronic Otitis media (1917~1976)

1979年、1985~1989年の成績を比較したものと同様である。

S.pneumoniae, 連鎖球菌の消失はRC系抗生物質の普及が、また *P.aeruginosa*, *Proteus* の減少はニューキノロンの普及が一因と考えられる。

慢性中耳炎検出菌の推移

1970~1979, 順天堂医院		検 出 菌	1984.5~1986.11, 順天堂浦安病院	
症例検出率(%)	株検出率(%)		株検出率(%)	症例検出率(%)
49	25	<i>S.aureus</i>	34.2	57.9
28	14	<i>S.epidermidis</i>	6.1	10.3
30	15	<i>Corynebacterium</i>	16.5	28.0
31	17	<i>P.aeruginosa</i>	9.6	16.4
8	5	<i>Providencia</i>	1.4	2.3
13	9	<i>P.murabilis</i>	1.7	2.8
3.0	1.6	<i>A.xylosoxidans</i>	7.4	12.6

Table 3 Microorganisms Isolated From Chronic Otitis Media (1970~1979, 1984~1986)

近年の問題点として①耳漏からはMRSAを検出しやすい、② *A.xylosoxidans*など弱毒菌が増加中である、③嫌気性菌の検出率が欧米と比較して非常に低い、ことなどである。

III. 小児の鼻・副鼻腔炎

前述の急性中耳炎と検出菌種は同じ傾向にあるはずにもかかわらず、検出菌の推移は中耳炎と異なる (Table 4)。

小児 鼻・副鼻腔炎の検出菌

報告者(年度) 検出菌	筒井 1956	府川 1963	出口 1983	藤巻ら 1984	小林ら 1988	嶽ら 1991
<i>H.influenzae</i>	5.8	44.1	50.6	43.7	22.3	15
<i>S.pneumoniae</i>	8.8	25.8	24.0	30.8	19.2	34
<i>S.pyogenes</i>	レンサ球菌 14.2	4.3	13.4	9.0	0.7	1
<i>S.aureus</i>	ブドウ球菌 61.7	7.5	20.7	15.8	6.0	5
<i>Neisseria catarrhalis</i>		12.9				
<i>Branhamella catarrhalis</i>			11.6		22.8	7

Table 4 Microorganisms Isolated From pediatric sinusitis (1956~1991)

筒井 (1956) によればブドウ球菌、レンサ球菌が主で *H.influenzae*, *S.pneumoniae* は数%しか検出されていない。府川 (1963)⁸⁾ は *H.influenzae* 44.1%, *S.pneumoniae* 25.8%, *Neisseria catarrhalis* 12.9%, *S.aureus* 7.5% と *H.influenzae*, *S.pneumoniae* が主要な菌であることを報告した。府川の成績は20年後の出口 (1983), 藤巻ら (1984) と同じ傾向

である。

近年の問題点として *Branhamella catarrhalis* が β -lactamase を高率に産生し β -ラクタム系抗生物質の働きを阻害するという事がある。

B.catarrhalis が原因菌か否かは議論のあるところである。すなわち単独で検出され好中球にとりこまれているのが確認されている症例もあり⁹⁾、反対に治療に使用する抗生物質に対する感受性成績と臨床効果とが一致しない症例も少くない、などである。

IV. 慢性副鼻腔炎

上顎洞貯留液を上顎洞穿刺や手術時に採取したものである。

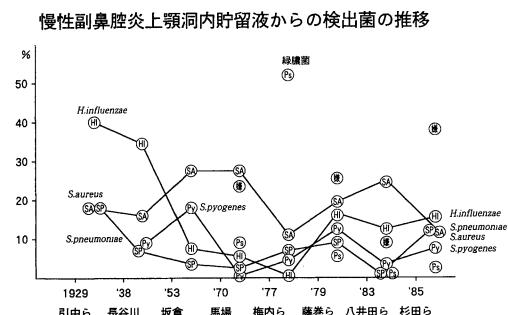


Table 5 Microorganisms Isolated From Chronic sinusitis IN Japan
(Prewar—Present)

Table 5 に示したように小児急性中耳炎といた時代的変化がみられる。すなわち *H.influenzae* と *S.pneumoniae* は1929年、1939年と比較的高率であったが、1953年から1977年まで0%から数%にまで低下、1979年から再度検出率が増加した。

慢性副鼻腔炎で注目すべきは嫌気性菌の存在である。嫌気性菌については馬場¹⁰⁾ (1970) の研究報告に始まる。本邦では嫌気性菌培養を実施し細菌を同定しうる施設は極めて少ない。嫌気性菌の報告は馬場について藤巻ら(1979)、八井田ら(1983)、杉田ら⁷⁾ (1985) があり頻度は10~40%程度である。

慢性副鼻腔炎からは多種の細菌が検出され

る。主要な検出菌は *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *S.pyogenes* などの好気性菌と *Peptostreptococcus*, *Bacteroides melaninogenicus* など嫌気性菌である。

V. 急性腺窩性扁桃炎

急性扁桃炎の原因菌はA群溶連菌 (*S.pyogenes*) であることは一般的な事実である。ところが *S.pyogenes* の検出率が低下しているといわれているが果してそうであろうか。

急性腺窩性扁桃炎の検出菌

報告者	報告年	A群溶連菌の検出率(%)
蒋	1976	42.5
杉田	1980	73.0
出口	1983	75.9
紀太	1985	22.0
小松ら	1992	46.2
馬場・河村ら	1985	19.6
"	1987	22.4
"	1989	21.8

Table 6 Detection Ratio of *S.pyogenes* From Acute Tonsillitis

Table 6 に *S.pyogenes* の検出率を示した。Table の下3列は馬場、河村によりまとめられた新薬開発時の全国集計である。

蒋¹¹⁾ (1976) は42.5%，杉田 (1980) 73.0%，出口 (1983)，75.9%，小松 (1992) 46.2%などである。下段の馬場・河村らは21.3%で上述の報告者に比較すると $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{1}{2}$ の検出率にすぎない。

S.pyogenes の検出率は扁桃炎の重症度によって異なり重症 \geq 中等症 $>$ 軽症とされている。軽症例は *S.pneumoniae* や *H.influenzae* を検出しやすい。

扁桃炎の検出菌を述べるにはどの程度の重症度の患者を対象としたのかを説明する必要がある。

VI. 扁桃周囲膿瘍

閉鎖腔での膿瘍形成、魚がくさった様な悪

臭を伴う膿汁が流しやすい、など嫌気性菌を検出しやすい検体としての条件が整っている。だが本邦では嫌気性菌培養の技術的な問題から好気・嫌気培養を実施した報告は少ない。

杉田らは1980年、1991年^{1,4)}にそれぞれ30例と103例の検出菌の報告を実施している。主な検出菌は好気性菌の *S.pyogenes* と嫌気性菌の *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* などである。嫌気性菌の検出率は50%以上である。しかし、各症例ごとに好気性菌単独、嫌気性菌単独、両者の混合例に分類すると、好気性菌単独で *S.pyogenes* の検出症例が多い (Table 7)。

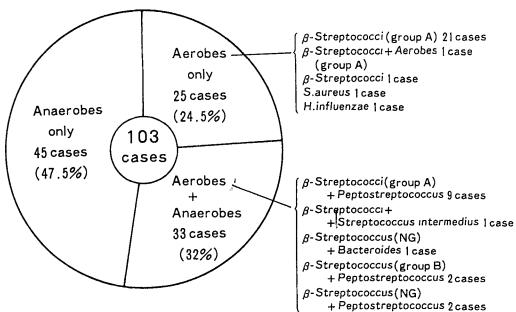


Table 7 Microorganisms detected From peritonsillar abscess.

当科受診前に抗生素質の投与がおこなわれたか否かに分類して検出菌の相違をみてみると全体的には違いは無いが嫌気性菌の *Peptostreptococcus* はあらかじめ抗生素質を投与されていた症例からの検出率が高い (Table 8)。

扁桃周囲膿瘍は腺窩性扁桃炎に対して不十分あるいは不適確な治療が原因で発症する症例が多いことと扁桃の腺窩には多種の嫌気性菌が常在している^{1,6)}。このことを考えると扁桃周囲膿瘍の検出菌は *S.pyogenes* と嫌気性菌とが多いのは当然の結果であろう。

ま と め

1. 小児急性中耳炎、成人の慢性中耳炎、小

抗生素質投与群47例			抗生素質未投与群58例		
症例検出率 (%)	検出率 (%)	株 数	株 数	検出率 (%)	症例検出率 (%)
0	0	0	1	25.4	42.1
34.0	19.3	16	16	0	0
	2.4	2	0	1.6	
	6.0	5	1	1.6	
	1.2	1	1	1.6	
	3.6	3	3	4.8	7.9
			Subtotal	22	34.9
51.1	28.9	24	9	14.3	24
	2.4	2	5	7.9	13.2
10.6	6.0	5	7	11.4	18.4
27.7	15.7	13	12	19.0	31.6
10.6	6.0	5	2	3.1	
	3.6	3	3	4.8	
	2.4	2	2	3.1	
	1.2	1	0	0	
			Subtotal	41	65.1
119.1	67.5	56	63	107.9	
			Total	63	

Table 8 Microorganisms detected From peritonsillar abscess.

Compare the patients with antibiotic treatment and non treatment.

児鼻・副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎、腺窩性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍の検出菌の時代的な変遷を述べた。

- 急性感染症では *S.pyogenes*, *S.pneumoniae* および *H.influenzae* が1900年代初めおよび1980～1990年代も主な原因菌である。1950～1970年代前半は *S.aureus* が主要な検出菌であった。
- 慢性副鼻腔炎や扁桃周囲膿瘍は嫌気性菌の検出率が高い。
- 小児急性中耳炎と小児鼻副鼻腔炎から Penicillin 低感受性肺炎球菌 (PISP) が1989年頃から検出されるようになり急増している。
- 成績の基礎となる症例、検体の採取方法、検体の保存方法、培養技術などによって検出菌に変化が生じうる。

文 献

- 杉田麟也、市川銀一郎、後藤重雄、他：急性化膿性中耳炎の起炎菌。日耳鼻 82 : 568-573, 1979.
- 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. 出口浩一: 小児気道系感染症由来 PCG-insensitive *S.pneumoniae* (PISP) の経年的推移. 感染症, 66 : 1152, 1992.
 4. 杉田麟也, 出口浩一: 小児急性化膿性中耳炎に対する SBTPC の臨床細菌学的検討. 第39回日本化学療法学会東日本総会, 1992, 東京.
 5. 杉田麟也, 深本克彦, 小栗豊子他: 1才未満の難治性急性中耳炎. 日耳鼻感染症研究会誌, 8 : 58–63, 1990.
 6. 杉田麟也: 慢性中耳炎の細菌学的研究. 日耳鼻, 80 : 907–919, 1977.
 7. 杉田麟也: 感染症の変貌 (現状と今後) 耳・鼻・咽喉科感染症. 日本臨床, 44 : 795–800, 1986.
 8. 府川和枝: 小児慢性副鼻腔炎の細菌学的研究. 耳展 6 : 18–48, 1963.
 9. 小林武弘, 馬場駿吉, 鈴木賢二, 他: 鼻・副鼻腔炎患者より検出された *Branhamella Catarrhalis* の臨床細菌学的検討. 日耳鼻感染症研究会誌 6 : 55–60, 1988.
 10. 馬場駿吉: 慢性副鼻腔炎における嫌気性菌に関する臨床的ならびに実験的研究. 各市大雑誌, 20 : 800–852, 1970.
 11. 蒂 中山: 最近の220例扁桃陰窩細菌叢に関する研究. 耳鼻臨床, 69 : 19–33, 1976.
 12. 出口浩一: 臨床細菌学の現場からみた細菌感染症の様相. ピーチャム, 1983.
 13. 小松信行, 岡野和洋, 藤巻豊ほか: 診療所における急性扁桃炎の臨床細菌学的検討. 第93回 日耳鼻総会, 東京, 1992.
 14. 杉田麟也: 扁桃周囲膿瘍94例の検出菌と病巣の酸化還元電位. 日扁桃誌, 28 : 94–97, 1989.
 15. 出口浩一: 耳鼻咽喉科感染症患者由来株の保存条件による活性持続時間. 日耳鼻感染症研究会誌, 62 : 702–707, 1988.
 16. 杉田麟也, 萩原 徹, 出口浩一ほか: 習慣性扁桃炎の扁桃陰窩, 実質の細菌叢. 感染症学雑誌, 62 : 702–707, 1988.

質 疑 応 答

質問 野村隆彦 (名古屋市大)

PISP に対する化学療法につき御教示下さい。

応答 杉田麟也 (順大浦安)

PC 系抗生物質の增量投与, あるいは点滴静注が効果的です.