

第22回日本耳鼻咽喉科感染症研究会シンポジウム

BACTERIAL INFECTION IN THE NASAL TRACT AND PARASINUSES : PRECAUTIONS ON TREATMENT TO CONTROVERSIAL ORGANISMS

Atsuko Inoue

Department of Otorhinolaryngology, Nara medical university

The organisms attracting much clinical attention as to the ineradicability in the nasal tract and paranasal sinuses were surveyed, including acute and chronic sinusitis and chronic sinusitis in sinobronchial syndrome based on some literature cited.

The points and their countermeasures of

MRSA and *Bramhamella catarrhalis* were discussed as newly-recognized pathogens of the rhinitis and sinusitis.

The long-term therapy with erythromycin (EM) against sinobronchial syndrome and its possible mechanisms were described.

鼻腔・副鼻腔領域感染症，最近特に 問題となる菌種とその対応

井上敦子

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

(主任：松永 喬教授)

はじめに

急性および慢性副鼻腔炎，また副鼻腔気管支症候群における慢性副鼻腔炎の検出菌の動向とその対応について概説し，最近主に問題となる，MRSA (*methicillin resistant staphylococcus aureus*) と *Bramhamella cattarrhalis* について検討した。

また，副鼻腔気管支症候群（以下SBS）とエリスロマイシン（以下EM）長期投与療法について検討した。

1 正常者の鼻腔および副鼻腔常在菌

正常者の鼻腔内検出菌では，現在までの報告をまとめると，*Staphylococcus epidermidis* を始め，ブドウ球菌属や，*Corynebacterium* など好気性グラム陽性菌が多く検出される¹⁾²⁾。自験例でも同様の結果であった。また一般に上顎洞は本邦では無菌と言われているが，近年培養技術の向上に伴い normal flora がみられる³⁾という報告もあり，*S.epidermidis*, *Streptococcus viridans* 等と共に嫌気性菌もよく検出されると言われている。

2 急性副鼻腔炎上顎洞内貯留液の検出菌

急性副鼻腔炎の場合、*Streptococcus pneumoniae*と*Haemophilus influenzae*が優位で、この2菌で半数以上を占めており⁴⁻⁶⁾、治療に際してこれらの菌を想定した薬剤の選択が重要と思われる。また、小児は成人に比較し*B.catarrhalis*が検出されることが多い⁴⁾が、嫌気性菌は、小児より成人に検出されることが多い⁷⁾、と言われている。

3 慢性副鼻腔炎上顎洞貯留液の検出菌

近年、嫌気性菌が重要視されてきているが、他の疾患に比較し、菌の検出されない率も高い⁷⁾⁸⁾。菌陽性例では、急性副鼻腔炎と比較し*Staphylococcus aureus*、*Pseudomonas aeruginosa*、嫌気性菌などが優位になる⁷⁾⁸⁾。自験例では、嫌気性菌の同定が不十分であったが、やはり菌陰性例が多く見られた。また、副鼻腔気管支症候群における慢性副鼻腔炎では、下気道疾患のない慢性副鼻腔炎と比較して、*P.aeruginosa*も含め、*H.influenzae*などグラム陰性菌の検出率が高く²⁾、咽頭常在菌が起因菌となる可能性も考えられた。

4 上顎洞粘膜像と粘膜培養の検出菌

自験例の上顎洞粘膜像と粘膜培養の検出菌では、光顕的に上顎洞粘膜を浮腫型、線維型、浸潤型、混合型に分類すると、浸潤型に菌の

検出が高い傾向が見られ (Table 1)。この型が最も良い保存的治療の対象になるのではないかと思われた。

5 MRSA の対策

鼻腔・副鼻腔領域感染症におけるMRSAの感染経路は外因性感染よりも内因性感染が多い⁹⁾。また、現在も多剤耐性が進行しつつあり、従来有効であったミノサイクリン (ミノマイシン) や、オフロキサシン (タリビット) 等の耐性株も出現してきている。

対策は、よく手洗いし、イソジンやアルコールによる消毒に心がけ、院内感染の防止と共に、MRSA キャリアー対策も重要と思われる。その処置としては、mupirocin 軟膏を5日間、鼻前庭部に塗布すると、3カ月間有効であった、と報告されている¹⁰⁾が、現在この軟膏は、本邦では、まだ入手しがたい。また、高度耐性MRSAによる重症例に対しては、最近MRSAを有効菌種として認可された抗生物質として、アミノ配糖体系のarbekasin (ハベカシン) や、グリコペプチド系の塩酸vancomycin (vancomycin) がある。しかし新たな耐性株の出現も考慮し、それらの抗生物質の汎用は避け、重篤な症例のみに使用するのが良いと思われる。また、全身状態の良い患者に対しては、抗生物質の休業によ

	浮腫型 (8例)	線維型 (5例)	浸潤型 (8例)	混合型 (2例)	計 23例
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1	0	0	2 (6.5%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0	1	1 (3.2%)
<i>Streptococcus viridans</i>	4	0	4	1	9 (29.1%)
β -streptococcus	0	1	0	0	1 (3.2%)
γ -streptococcus	0	0	1	0	1 (3.2%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0	1	0	1 (3.2%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0	0	0	1 (3.2%)
<i>Hemophilus influenzae</i>	0	1	0	0	1 (3.2%)
<i>Neisseria sp.</i>	0	0	2	0	2 (6.5%)
<i>Corynebacterium sp.</i>	0	0	1	0	1 (3.2%)
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	0	0	1	0	1 (3.2%)
anaerobic bacteria	4	0	4	2	10 (32.3%)
計	10	3	14	4	31 (100%)

Table 1 上顎洞粘膜像と粘膜培養の検出菌

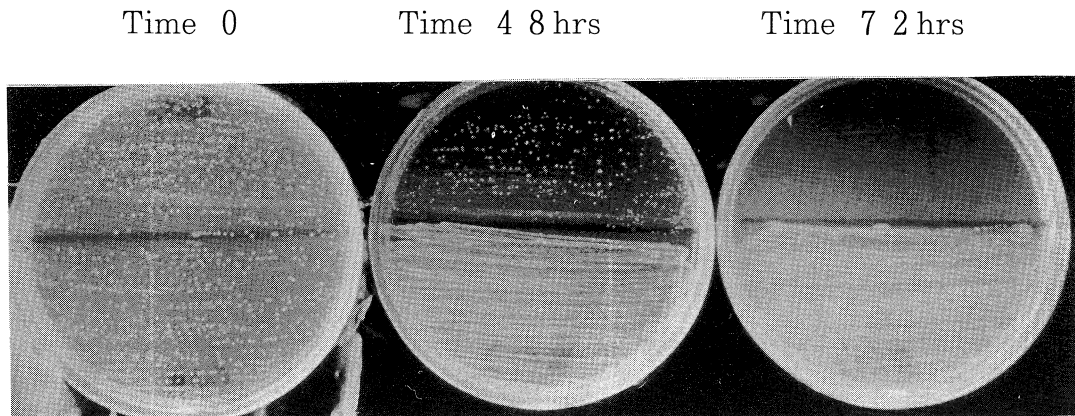


Fig. 1 The kinetics of anti-MRSA activity of B.breve

The plate is divided into upper side and lower side, the upper half of each plate is demonstrating a decrease in the number of MRSA with time, in the bacterial suspensions of living B.breve and the lower one is demonstrating the absence of the anti-MRSA activity of heat killed B.breve.

てMRSAの消失する場合もあり、休薬による経過観察も一対策として重要と思われる。

我々は、MRSAの一対策とし、腸内フローラをコントロールすると言われる *Bifidobacterium breve* を用いて実験中であるが、*B. breve* とMRSAを混合培養するとMRSAにコロニー形成障害が起こる (Fig. 1)。という興味深い知見を得た。現在、この抗菌物質の精製を試みているが、*B. breve* は、生体に対し病原性がないと言われているので、臨床応用の可能性も追求して行きたい。

6. *Bramhamella catarrhalis* の対策

この菌は以前病原菌として考えられていなかったが、分泌物の直接検鏡所見にて白血球貪食像が見られたり、膿性分泌物から単独に検出される例もあり、近年、病原性がある、と考えられる様になってきた¹¹⁾。この菌は、薬剤耐性のものが多いと報告されており、年齢的に、0~5歳の乳幼児に最も多く検出される¹²⁾こともひとつの問題である。

対策として、抗生剤とβラクタマーゼ阻害剤との併用療法が望ましいと思われる。

7 SBSの慢性副鼻腔炎に対するEM療法

副鼻腔気管支症候群は、短期の抗生剤投与や酵素剤投与では、症状の改善しない症例も多く見られる¹³⁾。近年、副鼻腔気管支症候群のひとつであるびまん性汎細気管支炎 (DPB) に対するEM長期投与療法が確立され、耳鼻咽喉科領域でも難治性慢性副鼻腔炎に対して有効性が検討されて来ている¹⁴⁾。我々の施設

症例	年齢/性別	自覚症状の改善	鼻閉感	嗅覚障害	鼻漏後鼻漏
1	19 M	あり	-	-	-
2*	59 M	あり	-	(+)	-
3	66 M	あり	-	(+)	-
4	56 M	あり	-	(+)	(+)
5	58 M	あり	-	-	(-)
6*	59 M	あり	-	(+)	(-)
7	57 F	あり	-	(-)	(-)
8	64 F	あり	(-)	(-)	(-)
9	48 M	あり	(-)	-	(-)
10	68 F	なし	(-)	(+)	(-)
11	74 M	なし	(-)	(+)	(-)
12	65 F	なし	(-)	(+)	(-)
13	59 M	なし	(-)	(+)	(-)

- : 治療後症状消失, (-) : 治療前より症状なし
(+) : 治療後も症状存続
* : 副鼻腔炎の手術歴あり

Table 2 副鼻腔気管支症候群13例のEM治療後の副鼻腔炎症状

における、副鼻腔気管支症候群と診断された13例のEM療法後の鼻症状の改善は、鼻閉感や鼻漏は改善率が高く、嗅覚障害の改善はあまり高くなかった (Table 2)。また、EM療法後の効果をPaO₂で見ると、治療前平均62.9 torrであったものが、平均29カ月投与後では78.8 torrと有意に改善が見られた。

さらに、EM療法について、主に報告されていることを (Fig. 2) にまとめた。

1. 短期の抗生剤投与や酵素剤投与では、症状の改善しない難治例にも有効である。
2. 慢性下気道感染の持続感染期は主に、Hinfluenzae や P.aeruginosa が検出される。EMは、これらの菌に対して抗菌力は低いが有効である。
3. 症状の改善は明らかであり、特に喀痰量、鼻漏、後鼻漏、鼻閉感、呼吸困難などは改善率が高いが、鼻粘膜腫脹、嗅覚障害の改善率は低い。検査所見では、paO₂の改善は著明であるが、副鼻腔X-P所見の改善率は高くない。
4. 作用機序は明らかでないが、抗菌作用以外の効果が推定されており、投薬開始約2カ月以降から症状が軽快してくる例が多い。
5. 急性増悪期には、Hinfluenzae, S.pneumoniae, B.catarrhalis が主役となることが多いのでEMに加えβラクタム剤やニューキノロン系の抗生剤の短期併用が有効である。
6. 副作用は少なく、軽度胃腸障害、口内炎、こむらがり、軽度肝障害が報告されているが重篤なものはない。
7. EM無効例にはクラリスロマイシン有効例がある。
8. 副鼻腔気管支症候群では、EM投与中止後の再発例は、予後不良例もあるため、内科的には投与中止の必要はないと考えられている。

Fig. 2 EM長期投与療法

EM作用機序はまだ現在明らかではないが現在推定されているEMの作用機序には、宿主側と細菌側の両方への作用があると言われている¹⁵⁾。宿主に対しては、NK cell 活性や各種サイトカイン産生能を亢進し、また感染による過剰の炎症反応を抑制し生体防御能を高めると共に、細菌に対しては殺菌的に働くのではなく、菌から産生されるエラスターゼなどの菌体外毒素酵素の産生を抑制することにより起原性を弱める、と考えられている。我々のP.aeruginosaを用いての実験では、EMは他の抗生剤にはみられなかったエラスターゼの産生能を抑制した結果が得られた。

文 献

- 1) 藤巻 豊：「慢性副鼻腔炎と細菌」JOHNS慢性副鼻腔炎のすべて 3：167-171, 1987.
- 2) Takashi Matsunaga et al.: Clinical study on bacteria detected in the upper and lower respiratory tracts in patients with sinobronchial syndrome. Rhinology 27: 169-178, 1989.
- 3) James B. Malow et al.: Nonsurgical treatment of sinusitis. Endoscopic sinus surgery 22: 809-818, 1989.
- 4) Brorson J E et al.: Serological studies in acute maxillary sinusitis. Acta Otolaryngol 82: 415-419, 1976.
- 5) 杉田麟也：「耳鼻咽喉科領域感染症における最近の傾向について」順天堂医学 24: 284-289, 1978.
- 6) 出口浩一：Primary infectionを主とした患者から検出される細菌の様相-検出される菌種の特徴について(その3)メデアサークル 26: 235-240, 1980.
- 7) 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。名市大医誌 20: 800-852, 1970.
- 8) 石田 稔 他：「副鼻腔貯留液および粘膜表層上に認められた検出菌について」日耳鼻 86: 1445-1460, 1983.
- 9) 島田 馨：「感染症と化学療法」日本医事新報 3538: 14-15, 1992.
- 10) 橋本博史：「MRSAの鼻腔内保菌者に対する治療」Drug news 66: 8-9, 1992.
- 11) 馬場駿吉：「上気道細菌感染症の成立機序とその臨床」日耳鼻 90: 1713-1719, 1987.
- 12) 小林武弘 他：「鼻・副鼻腔炎より検出されたBranhamella catarrhalisの臨床細菌学的検討」日耳鼻感染症研究会誌 6: 55-60, 1987.

- 13) 三笠桂一：「慢性下気道感染症」クリニ
カ 19：26-31, 1992.
- 14) 菊地 茂：「副鼻腔炎とエリスロマイシ
ン少量長期投与」耳鼻臨床84：41-47,
1991.
- 15) 澤木政好：「慢性気道感染 エリスロマ
イシン」クリニカ 17：18-22, 1990.