

## 急性中耳炎の原因菌

### — ペニシリン低感受性肺炎球菌と反復性中耳炎の関係 —

杉田麟也  
千葉市

出口浩一  
東京総合臨床検査センター研究部

藤巻豊  
市川市

浅井俊治  
東京都

渡辺洋  
武谷病院

清水浩二  
東京都

小松信行  
浦安市

岡野和洋  
浦安市

阿久津勉  
浦安市

斉藤成明  
東京都

### CAUSATIVE BACTERIA FOR ACUTE PURULENT OTITIS MEDIA : RELATIONSHIP BETWEEN PENICILLIN INSENSITIVE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE (PISP) AND RECURRENT OTITIS MEDIA

Rinya Sugita, Chiba, Koichi Deguchi, Tokyo Clinical Research Center  
Yutaka Fujimaki, Icikawa, Shinji Asai, Tokyo, Hiroshi Watanabe, Tokyo,  
Koji Shimizu, Tokyo, Nobuyuki Komatsu, Urayasu, Kazuhiro Okano, Urayasu  
Tsutomu Akutsu, Urayasu, Shigeaki Saito, Tokyo

The causative organisms of acute purulent otitis media in children visiting eight private ENT clinics were investigated. Results were as follows :

1. *S.pneumoniae* and *H.influenzae* were predominant among the isolates.
2. There was a change in the antibiotic susceptibility of *S.pneumoniae*. Penicillin G insensitive *S.pneumoniae* were detected 24% of the over all number of *S.pneu-*

*moniae* strains and 11% of the overall number of patients investigated.

3. Middle ear discharge was readily controlled by oral penicillin in patients with PISP, but otitis media was apt to recur often the withdrawal of penicill.
4. PISP localized in the nasopharynx was apt to resist treatment.
5. PISP is often detected in children under four year of age.

はじめに

小児急性化膿性中耳炎の主な原因菌は、*Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) と *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*) である<sup>1)</sup>。その治療は ampicillin (ABPC) が第1選択薬剤<sup>2)</sup>と考えられ、実際に満足すべき臨床効果を与えてきた。ところがきわめて近年である1989年頃からペニシリン低感受性肺炎球菌 (Penicillin G insensitive *Streptococcus pneumoniae*: PISP) が臨床的に注目されるようになってきた。

PISP とは *S.pneumoniae* の PCG に対する MIC が 0.1~1.0 µg/ml を、Penicillin G resistant *S.pneumoniae* (PRSP) は 2 µg/ml 以上の株を意味する。

耳鼻咽喉科医からの PISP の報告は、杉田ら (1990) が小児難治性反復性中耳炎としての症例報告<sup>3)</sup>を、また第22回日耳鼻感染症研究会 (1992) のシンポジウムで杉田は市中診療所で経験した急性中耳炎症例の11%、*S.pneumoniae* の24%から PISP が検出されており<sup>4)</sup>、短期間での急増と治療上注意が必要であることを報告した。

小児科、内科にて PISP の分離頻度などの報告がしばしばおこなわれているが臨床的な意味の検討は不十分である。

本稿は PISP が小児急性中耳炎の臨床にどのような意味を有するのかを検討したので報告する。

研究方法

都内、千葉市、浦安市、市川市の合計8軒の耳鼻咽喉科診療所を受診した、12歳未満の新鮮な小児急性中耳炎患者を対象とした。初診時に中耳炎分泌物、上咽頭粘液を採取し細菌を検索することとし、以後は上咽頭の細菌の消長を経日的に検査することとした。中耳炎分泌物からの検出菌はβ-ラクタマーゼ産生性と薬剤感受性の測定を、上咽頭からの検出菌はβ-ラクタマーゼ産生性を検討した。

なお、中耳炎分泌物は鼓膜非穿孔例でも穿刺または切開により、穿孔例では外耳道を十分に消毒した後の中耳炎分泌物を対象とした。

採取した検体の中耳炎分泌物は TCS ポーター (クリニカルサプライ)、上咽頭ぬぐい液はシードスワブ2号 (栄研) を用いて、その日のうちに速達便にて東京総合臨床検査センター研究部に送付した。

常法に従い、分離・同定された検出株のβ-ラクタマーゼ産生性は acidimetry disc method (β-チエック、ファイザー製薬) により、薬剤感受性は日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定標準法に従い、MIC を測定した。なお、MIC の測定は中耳炎分泌物からの検出株を対象としたが、*S.pneumoniae* については上咽頭からの検出株も加えた。さらに *S.pneumoniae* については、oxacillin disc (MPIPC, Difco) と cephalexin disc (CEX, 昭和) を用いて、benzyl penicillin (PCG) insensitive *S.pneumoniae* (PISP) の有無を確認した。

治療は Sultamicillin 20mg/kg/day を分3で内服させた。

結果

検出菌とその検出率は Fig. 1 のごとくで、主な検出菌は *S.pneumoniae*, *H.influenzae* であり2菌種で57.4%を占めた。ついで *Streptococcus pyogenes* (*S.pyogenes*), *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), *Moraxella catarrhalis* (*M.catarrhalis*) などである。

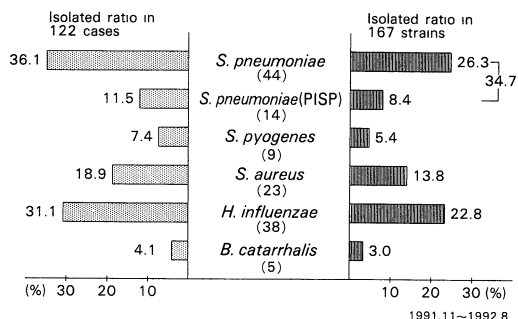


Fig. 1 Isolated Pathogens from middle ear discharge

*S.pneumoniae* の各種抗生物質に対する MIC は Fig. 2 のごとくである。ABPC に対し

MIC (μg/ml)	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
SBTPC	34	10		4	7	1	2							
ABPC	44		3	7	2	2								
CCL				27	17			1	1	1	5	5		1
CEX						2	33	9		1	2	3	4	4

ABPC : Ampicillin  
 SBTPC : Sulfamethoxazole  
 CCL : Cefaclor  
 CEX : Cephalixin

Total 58 strains  
 PISP 14 Strains (24.1%)  
 1991.11~1992.8  
 In the general practice settings

Fig. 2 MIC of *S.pneumoniae*.

て MIC ≤ 0.025 μg/ml は 75.9% の株であり、残り 24.1% は MIC 0.1~0.78 μg/ml の感受性であった。この 24.1% の株は前述の PISP である。第 1 世代経口セフェムの cephalixin は MIC 0.78~3.13 μg/ml と、12.5~100 μg/ml、第 2 世代経口セフェムの cefaclor は 0.2~0.39 μg/ml と 3.13~50 および >100 μg/ml の MIC であった。

中耳炎分泌物と上咽頭ぬぐい液から検出した細菌のうち、β-ラクタマーゼ産生菌は Fig. 3 のごとくである。中耳炎分泌物から検出し

	Ear discharge			Nasopharynx swab		
	β-lactamase			β-lactamase		
	High	Low	—	High	Low	—
<i>S. pneumoniae</i>	44		44	47		47
<i>S. pneumoniae</i> (PISP)	14		14	14		14
<i>S. pyogenes</i>	9		9	12		12
<i>S. aureus</i>	23	1	20	2	31	23
C. N. S	16		16	2	2	2
Other G(+)-cocci	11		11	3		3
<i>H. influenzae</i>	39	4	4	30	9	4
<i>H. parainfluenzae</i>				13	9	4
<i>B. catarrhalis</i>	5	5		33	24	9
Other G(-)-rods	5		5	2	11	10
Total	167	10	42	115	202	36
	└─31.1%┘			└─46.0%┘		

Fig. 3 Isolated organisms from middle ear and nasopharynx, and β-lactamase producing strains

た細菌では 167 株中 7 菌種 52 株 (31%) が、上咽頭ぬぐい液は 202 株中 10 菌種 93 株 (46%) であった。penicillin sensitive *S.pneumoniae* (PSSP) および PISP のいずれも β-ラクタマーゼを産生していない。

SBTPC を 7 日間投与した症例について、治

療前、3 日目、治療終了時の中耳炎分泌物、上咽頭ぬぐい液の細菌の推移は Fig. 4 のごとくである。

Organisms isolated from Middle ear and Nasopharynx

(112 cases undergoing simultaneous collection of ear discharge and upper nasopharynx swab)

Organisms	Ear discharge			Nasopharynx swab			Remaining ratio
	Pre-treatment	On 3rd day	Post-treatment	Pre-treatment	On 3rd day	Post-treatment	
<i>S. pneumoniae</i>	43	1		47	2	1	2.1%
<i>S. pneumoniae</i> (PISP)	13			14	6	6	42.9%
<i>S. pyogenes</i>	8			12	1		
<i>S. aureus</i>	20	1		31	4	4	12.9%
C. N. S	16	1		2			
Other G(+)-cocci	9			3	1	1	
<i>H. influenzae</i>	34			36	2	3	8.3%
<i>H. parainfluenzae</i>				13			
<i>B. catarrhalis</i>	5			33	1		
Other G(-)-rods	4			11	2		
Total	152	3		202	16	15	7.4%

Fig. 4 The change of the pathogens from middle ear discharge and nasopharynx before, during and after the treatment of acute otitis media.

中耳炎分泌物中の細菌は 3 日目に *S.pneumoniae*, *S.aureus*, coagulase negative staphylococci (CNS) 各 1 株検出したが、治療後は contamination と思われる *P.aeruginosa* が 1 例で検出されたにすぎなかった。

上咽頭ぬぐい液は 202 株中 15 株が治療後も残存した。*S.pneumoniae* は 47 例中 1 例 (21%)、PISP 14 例中 6 例 (42.9%)、*S.aureus* 31 例中 4 例 (12.9%)、*H.influenzae* 36 例中 3 例 (8.3%) で残存した。

PISP を検出した各々の症例について各主

case	age	MIC μg/ml				microorganisms of the nasopharynx after treatment	OMA recurrent or not
		ABPC	SBTPC	CEX	CCL		
1	T. N 2	0.39	0.39	50	25	normal flora	Yes
2	H. S 3	0.1	0.2	12.5	3.13	?	not
3	A. A 3	0.78	1.56	100	50	PISP	Yes
4	Y. K 3	0.2	0.39	>100	50	PISP	Yes
5	Y. I 4	0.1	0.2	50	25	N.F.	not
6	K. S 2	0.2	0.39	100	50	PISP	Yes
7	T. M 4	0.2	0.2	50	25	N.F.	?
8	Y. A 1	0.2	0.39	>100	25	PISP	Yes
9	A. T 2	0.78	1.56	>100	>100	?	?
10	S. O 1	0.2	0.39	>100	50	PISP	Yes
11	Y. A 1	0.2	0.39	25	6.25	?	Yes
12	S. N 2	0.39	0.78	100	50	?	Yes
13	T. K 4	0.2	0.78	100	25	PISP	Yes
14	Y. O 2	0.1	0.2	25	12.5	N.F.	not
15	H. Y 4	0.1	0.2	50	25	PISP	?
						7cases	Yes 9cases

Fig. 5 Relationship between cases of PISP and acute otitis media recurrence

治医に過去のカルテもコピーしてもらい中耳炎反復の有無をレストロスペクティブに調査した (Table 5). PISPを検出した患者の年齢は全例4歳以下であった. 15例中11例で菌の再検を実施しており, そのうち7例は上咽頭からPISPを検出していた. そして, 15例中9例 (60%) の症例は急性中耳炎を反復していた.

### 考 察

小児急性中耳炎の原因菌は *S.pneumoniae* と *H.influenzae* であることは耳鼻咽喉科医のなかで同意が得られている. 今回の市中診療所8ヶ所の成績をまとめた結果も *S.pneumoniae* と *H.influenzae* が主要な細菌であることを再確認した.

治療について, 杉田ら (1979) は empiric therapy のために各疾患ごとに抗生物質の有効性期待係数 (Expected Efficacy Index: EEI) を提唱し, 急性中耳炎では ABPC に代表される PC 系抗生物質の有用性を強調, ついで出口ら<sup>5)</sup> (1986) も血中濃度ピーク値と 4 MIC<sub>90</sub> を加味した新 EEI を提案している. そして臨床的にも Bacampicillin (BAPC) と CEX を比較し BAPC の有用性が確認されている<sup>6)</sup>.

このたびの検討で最も注目すべきは PISP の予想以上の存在である. つい近年まで *S.pneumoniae* は PC 系抗生物質にきわめて感度で全株が PCG の MIC  $\leq 0.025 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり, PC を投与すれば臨床的にまず安心と考えられてきた. ところが, 今回は市中診療所ですえ全分離株の 8.4%, *S.pneumoniae* の 24%, 中耳炎症例の 11% が PISP であった.

わが国における PISP は小栗<sup>7)</sup> (1981) が喀痰から分離してその存在が注目されるようになった. PISP の頻度について出口ら<sup>8)</sup> (1992) は 1981~1983年 2.6%, 1984~1986年, 4.5% ですでに 1980年代前半からもわずかながら存在した. 1987年~1991年は 16.5%, 1992年は

21.3% で 1987年以降は PCG resistant *S.pneumoniae* (PRSP) も認められていると報告している.

PISP の耐性機序は penicillin binding protein (PBP) の変化であって, Table 3 に示したごとく  $\beta$ -ラクタマーゼ産生によるものではない. 小栗<sup>9)</sup> (1986) は PBP-1a および PBP-1b において PCG 親和性の低下を, 出口ら<sup>10)</sup> (1992) は PBP-1a および PBP-2 の薬剤低親和性が原因と報告している. これは PCs, CEPs の殺菌力の低下を意味するものである. 何故 PISP が増加してきたかは不明であるが, Ford ら<sup>11)</sup> (1991) は AMPC を使用した群よりも AMPC とクラブラン酸の合剤を使用して治療した病歴のある人で PISP が増加していたと報告している.

実際の症例では, 佐藤ら<sup>12)</sup> (1989) は PISP による中耳炎, 髄膜炎例を, 塩見ら<sup>13)</sup> (1992) は髄液と血液とから MIC  $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$  の PRSP を検出した髄膜炎例を報告している.

耳鼻咽喉科では杉田ら<sup>3)</sup> (1990) が生後10か月の男児で中耳炎を反復し, 中耳炎が改善しても上咽頭に付着した PISP が除菌されない例を報告したのが初めである. 引用するに Table 6 のごとく本例は BAPC を内服すると短期日で耳漏は停止するが, BAPC を中止すると極めて短期間に中耳炎を再発する. これを繰り返して *S.pneumoniae* の ABPC に対する MIC は  $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$  の PISP から  $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ , ついで  $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$  の PRSP へと MIC が悪くなった. AMPC とクラブラン酸の合剤を使用しても, また cephmenoxim (CMX) を 1日2回, 点滴静注しても上咽頭に付着した PISP を除菌できなかった. 本例の耳漏や上咽頭ぬぐい液から分離した PISP, PRSP の血清型別は 23型 (Danish Type) とすべて同一であった. 追記するに 4歳になった 1993年6月まで時々中耳炎に罹患し, 上咽頭からは相変わらず PISP (MIC  $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) を

検出している。

Clinical course of a AOM case of *S. pneumoniae* (PISP)  
(Case : H.F. male, 1988 birth)

year	1988				1989				1992/1993					
month	Dec.				Jan.				Feb. May Oct. Jun.					
day	1	13	14	21	23	4	6	10	17	26	20	1	7	28
period of acute otitis media	onset				onset				onset					
Chemotherapy	bacampicillin BAPC 360mg/day (SBPC) 360mg/day				Cefaclor 480mg/day				cefmenoxime 100mg/day					
Pathogen detected from middle ear discharge and nasopharynx	S.pneumoniae PISP				PISP				PISP PISP PISP PISP PISP					
MIC (µg/ml) of <i>S. pneumoniae</i>	1988				1989				1992 1993					
	Dec.14	Dec.23	Jan.8	Jan.29	Mar.1	Oct.7	Jun.21							
bacetyl penicillin	0.2	0.1	0.2	0.78	0.39									
ampicillin	0.39	0.39	0.39	1.56	1.56	0.2	0.78							
piperacillin	1.56	0.78	1.56	3.13	3.13									
cefazolin	1.56	0.39	0.78	1.56	1.56									
minocyclin	6.25	0.78	6.25	6.25	50									
erythromycin	≥200	0.78	≥200	≥200	≥100									
clindamycin	100	50	100	50										
vancomycin	3.13	≥0.05	50	1.56	1.78									
rifamycin		0.2	0.78	0.78										

Fig. 6 A primary case of PISP AOM Since ten month after birth, the patient recurs acute otitis media. Every time penicillin G insensitive *S.pneumoniae* (PISP) was detected from middle ear discharge and nasopharynx swab. The patient is 4 years old in 1993, PISP was cultured from nasopharynx in June, '93.

今回の検討でも14例の中耳炎分泌物からPISPを検出し、SBTPCの内服で全例耳漏は停止、臨床的にもPCは有効であった。ところが治療後も上咽頭ぬぐい液から6例(42.9%)でPISPを検出、PSSP 2.1%、*H.influenzae* 8.3%であるのでPISPの残存率がきわめて高いことがわかる。共同研究者の出口は中耳と上咽頭とから検出した*S.pneumoniae*の生物型(Biotype)は相関が認められたと報告している<sup>14)</sup>。粘膜に付着したPISPは除菌が困難であることがPISP感染の第1の特徴である。

第2の特徴は中耳炎の反復である。すなわちPISP検出例をレトロスペクティブに検討すると15例中9例(60%)は短期間に急性中耳炎を繰り返していた。

第3の特徴はPISP検出例はすべて1~4歳の低年齢者である。

PISPを検出し中耳炎を反復した症例を示す。患者は生後11か月女児である(Table 7)。

A Case of PISP  
(K. S. An 11-month-old female.)

Time of development of otitis media	affected side	therapies
Mar. 13-27, 1992	bilateral	300 mg AMPC/day × 9 days
Apr. 4-14, 1992	right	300 mg AMPC/day × 9 days
Apr. 25—May 1, 1992	right	250 mg SBTPC/day × 8 days
isolate: middle ear nasopharynx > PISP, <i>H. influenzae</i>		after treatment, (nasopharynx): PISP
May 15-22, 1992	right	250 mg SBTPC/day × 5 days 300 mg AMPC/day × 4 days
May 29—June 5, 1992	right	300 mg AMPC/day × 8 days

Fig. 7 A case of recurrent otitis media. PISP and *H.influenzae* were detected from middle ear discharge and nasopharynx before treatment. otitis media cured but PISP was found from nasopharynx.

1992年3月に1回、4月に2回、5月に2回急性中耳炎に罹患し、そのたびにPC系抗生物質を投与され中耳炎は短期日で改善するがPC投与を終了すると1~2週間で再発する。1992年4月25日の再発時は中耳炎分泌物と上咽頭ぬぐい液の両方からPISPと*H.influenzae*を検出した。治療はSBTPC 20mg/kg/dayの内服で中耳炎は改善した。ところが第7病日の上咽頭ぬぐい液からPISPが検出され、治療終了後14日目に右急性中耳炎を再発した。

まとめ

- 市中診療所8ヶ所での小児急性中耳炎の原因菌を検出した。
- 主な検出菌は*S.pneumoniae*と*H.influenzae*であった。
- 肺炎球菌の感受性に変化が生じた。PC低感受性肺炎球菌が中耳炎症例の11%から、全分離株の8.4%、肺炎球菌の24.1%を占めた。
- PISP性中耳炎もABPC 30mg/kg/dayの内服で改善する。しかし、PCの内服を中止すると短期間に再発、これをくりかえす。
- 上咽頭に付着したPISPは中耳炎治癒後も残存しやすい。

6. PISP は 4 歳以下の低年齢者から検出された。

文 献

1. 杉田麟也, 市川銀一郎, 後藤重雄ほか: 急性化膿性中耳炎の起炎菌. 日耳鼻 82: 568-573, 1979

2. 杉田麟也, 河村正三: 急性化膿性中耳炎の薬剤選択. 日耳鼻 82: 1381-1389, 1979.

3. 杉田麟也, 深本克彦, 小栗豊子ほか: 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.

4. 杉田麟也, 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. 日耳鼻感染症研究会誌 11: 136-143, 1993.

5. 出口浩一, 河村正三: 抗菌性物質有効性期待係数 (EEI) に関する再検討. 日耳鼻感染症研究会誌 7: 141-149, 1989.

6. 河村正三, 杉田麟也, 藤巻 豊ほか: 急性化膿性中耳炎に対する Bcampicillin (B APC) と Cephalexin (CEX) の比較試験. 耳鼻臨床 78: 1147-1165, 1985.

7. 小栗豊子, 小酒井望: 臨床材料から分離された肺炎球菌の血清型別と抗生物質感受性 JJA 34: 95-105, 1981.

8: 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美ほか: 小児由来  $\beta$ -ラクタム剤耐性 *S.pneumoniae*

に関する検討. I: 薬剤感受性パターンの経年的推移, 感染症: 66: 1152, 1992.

9. 小栗豊子: 肺炎球菌の臨床細菌学的研究. JJA. 39: 783-806, 1986.

10. 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美ほか: 小児由来  $\beta$ -ラクタム剤耐性 *S.pneumoniae* に関する検討. II.  $\beta$ -ラクタム剤耐性の P BPs. 感染症 66: 1153, 1992.

11. Ford, K. L, Mason EO, Kaplan SL et al: Factors associated with middle ear isolates of *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin in a childrens hospital. J. of Pediatrics 199: 941-944, 1991.

12. 佐藤幸一郎, 実村 信: 小児における penicillin 低感受性 *S.pneumoniae* 感染症の経験. 感染症 6: 189-193, 1989.

13. 塩見正司, 植月重介, 瀬戸真澄ほか: ペニシリン耐性肺炎球菌髄膜炎の1症例と肺炎球菌髄膜炎の臨床的検討. 感染症 66: 1153, 1992.

14. 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美ほか: 上咽頭細菌叢と急性化膿性中耳炎, 及び急性副鼻腔炎における起炎菌との相関. 第7回 Bacterial Adrerence 研究会, 東京, 1993.

質 疑 応 答

質問 野村隆彦 (愛知医大)

上咽頭の PISP 残存例に対しては経口薬剤治療では困難と思われる。注射による治療はどの程度の頻度で行われるか。

質問 新川 敦 (東海大)

PISP を PC 耐性肺炎球菌と解釈してよいか。低感受性と考えるとよいか。

応答 杉田麟也 (順大)

注射の経験は1例しかない。肺炎球菌ワクチンの使用を考えている。

応答 杉田麟也 (順大)

PISP は Penicillin insensitive *S.pneumoniae* の略で PC 低感受性肺炎球菌と解釈している。MIC 2  $\mu$ g/ml 以上の PRSP (PC 耐性株) も少数検出されている。近い将来 PRSP が急増し大問題となる。