

ペニシリン系抗生物質による小児副鼻腔炎 治療上の問題点

藤 巻 豊

藤巻耳鼻咽喉科医院

杉 田 麟 也

杉田耳鼻咽喉科

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター研究部

浅 井 俊 治

浅井耳鼻咽喉科医院

岡 野 和 洋

美浜耳鼻咽喉科医院

小 松 信 行

小松耳鼻咽喉科クリニック

清 水 浩 二

清水耳鼻咽喉科

斉 藤 成 明

斉藤耳鼻咽喉科クリニック

渡 辺 洋

武谷病院耳鼻咽喉科

内 藤 雅 夫

内藤耳鼻咽喉科・内科

野 村 隆 彦

野村耳鼻咽喉科

CLINICOBACTERIAL STUDY OF PENICILLINS FOR PEDIATRIC SINUSITIS

Yutaka Fujimaki

Fujimaki Otorhinolaryngology Clinic

Rinya Sugita

Sugita Otorhinolaryngology Clinic

Koichi Deguchi

Section of Studies, Tokyo Clinical
Research Center

Shunji Asai

Asai Otorhinolaryngology Clinic

Kazuhiro Okano

Mihama Otorhinolaryngology Clinic

Nobuyuki Komatsu

Komatsu Otorhinolaryngology Clinic

Koji Shimizu

Shimizu Otorhinolaryngology Clinic

Shigeaki Saito

Saito Otorhinolaryngology Clinic

Hiroshi Watanabe

Department of Otorhinolaryngology
Taketani Hospital

Masao Naitoh

Naitoh Otorhinolaryngology/Internal
Med. Clinic

Takahiko Nomura

Nomura Otorhinolaryngology Clinic

We carried out clinical and bacteriological studies of SBTPC for pediatric sinusitis, at 10 general practice settings. The results are summarized as follows.

1. The major isolated organisms from purulent nasal discharges were 27.5 % of *S.pneumoniae*, 32.4% of *H.influenzae* and 9.9 % of *M.catarrhalis*. Similar tendency was observed in the major isolates from nasopharynx.
2. 33 % of isolated *S.pneumoniae* was penicillin insensitive *S.pneumoniae* (PIS

P) which MIC was same or more than $0.1 \mu\text{g/ml}$.

3. PISP was isolated from 14% of all cases.
4. The clinical efficacy rate was 77.5% to be satisfied.
5. In the bacteriological study, persisted rate of PISP was 38.5% of PISP from purulent nasal discharge and 60.0% of PISP from nasopharynx which are significantly higher than persisted rates of PSSP. *H. influenzae* and *M. catarrhalis*.

はじめに

小児の副鼻腔炎は、急性化膿性中耳炎や滲出性中耳炎の原因となり、したがって、早期に膿汁を停止させ、副鼻腔炎を治癒させることが中耳炎や気管支炎などの合併症を予防する上で大切である。

小児副鼻腔炎の膿汁から検出する細菌は、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*が主たる原因菌とされてきた¹⁾。近年では、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*が主要な原因菌であると考えられてきた²⁾。

また、検出菌の薬剤感受性にも変化がみられるようになり、 β -ラクタマーゼ産生菌や penicillin G insensitive *S. pneumoniae*の増加のため、ペニシリン系やセフェム系抗生物質がいままでのように必ずしも期待するような臨床効果を得にくくなってきている。

このたび β -ラクタマーゼに対する阻害効果を有する Sultamicillin 細粒 (SBTPC) を市中診療所を受診した小児副鼻腔炎患者に使用し、臨床効果と細菌学的検討を加えたので報告する。

1. 目的と方法

市中診療所 (千葉市 1 か所, 浦安市 2 か所, 市川市 1 か所, 江戸川区 2 か所, 墨田区 1 か

所, 都下 1 か所, 名古屋市 2 か所) 10カ所を受診した12歳以下の小児副鼻腔炎患者を対象とした。

SBTPC投与前に、中鼻道膿汁と上咽頭ぬぐい液の両方の細菌を検索することとし、以後は中鼻道、上咽頭の細菌の消長を経日的に検索することとした。中鼻道膿汁からの検出菌は 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。

採取した検体の中鼻道膿汁は 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 -チェック, 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) 測定法に従い、MIC を測定した。

なお、MIC の測定は中鼻道膿汁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 cephalixin disc (CEX, 昭和) を用いて、benzylpenicillin (PCG) insensitive

S. pneumoniae (PISP) の有無を確認した。

SBTPC の投与量は原則として20mg/kg/day としたが、担当医の判断により増減した。

臨床効果の判定は中鼻道分泌物の消長を基準とし、投与開始5日目で鼻汁停止を著効、7日目を有効とした。

臨床効果に影響する抗生物質の併用は行わないが、鼻処置（吸引、ネブライザー）は可とした。

結 果

回収症例は104例で、そのうち12例は除外例となり臨床評価対象は92例であった。除外の理由は再受診せず11例、抗生物質併用1例であった。

92例の年齢および性別分布は6歳以上9歳未満が48例で最多であった。性別では男児51名、女児41名であった。

小児副鼻腔炎の中鼻道膿汁からの検出菌の一覧は Table 1 のごとくである。主な検出

菌は *S. pneumoniae* 39株、*H. influenzae* 46株、*S. aureus* 19株、*M. catarrhalis* 14株、*S. pyogenes* 7株などで、全分離株は142株であった (Table 1)。

Table 1 には中鼻道の検出菌と上咽頭の細菌を対比して示した。*S. pneumoniae* は中鼻道26株、上咽頭23株、PISPは13株と15株、*H. influenzae* は46株と39株と比較的関連性が認められた。一方、*M. catarrhalis* は中鼻道14株、上咽頭35株で上咽頭は2倍以上の検出数で関連性はうすいように思われた。

主要な検出菌である *S. pneumoniae*、*H. influenzae* および *M. catarrhalis* のペニシリン、経口セフェムに対する MIC をみると、*S. pneumoniae* 39株中26株 (66.7%) は ampicillin (ABPC) 0.05 μg/ml以下、SBTPC 0.1 μg/ml以下の MIC であったが、残り13株 (33.3%) は ABPC 0.1 μg/ml~0.78 μg/ml、SBTPC 0.2 μg/ml~1.56 μg/ml のいわゆる PI

Organisms isolated	middle nasal meatus			upper nasopharyngeal swabbing		
	Pre-treatment	Post-treatment	Persistence(%)	Pre-treatment	Post-treatment	Persistence(%)
<i>S. pneumoniae</i>	26	2	7.7	23	4	17.4
<i>S. pneumoniae*</i>	13	5	38.5	15	9	60.0
<i>S. pyogenes</i>	7	1		2	3	
<i>S. agalactiae</i>	2					
<i>S. salivarius sp. salivarius</i>		1				
<i>S. mitis</i>		1				
<i>S. oralis</i>	2	4		1		
<i>S. comstellatus</i>	1					
<i>S. aureus</i>	19	2		17	5	
<i>S. aureus**</i>	1					
<i>S. haemolyticus</i>		1				
<i>S. epidermidis</i>		1				
CNS		3		4		
<i>P. asaccharolyticus</i>	1					
<i>P. micros</i>	1					
<i>P. prevotii</i>	1					
<i>H. influenzae</i>	46	6	13.0	39	8	20.5
<i>H. parainfluenzae</i>				6	1	
<i>M. catarrhalis</i>	14		0	35	2	6.7
<i>K. pneumoniae sp. pneumoniae</i>				1		
<i>Corynebacterium SP</i>	7	2				
<i>A. lwoffii</i>	1			1		
<i>P. cepacia</i>				1		
<i>E. cloacae</i>		1		1		
<i>E. coli</i>				1		
<i>P. agglomerance</i>					1	
Total	142	30		156	33	

* PISP
** MRSA

Table 1 Organisms isolated

92 cases undergoing simultaneous of middle nasal meatus and upper nasopharyngeal swabbing

SP あるいは PCG resistant *S. pneumoniae* (PRSP) であった。

H. influenzae 46株中42株 (91.3%) が ABPC に対する MIC 0.2 μg/ml ~ 1.56 μg/ml で残り 4 株が 0.39 μg/ml, 12.5 μg/ml ~ 50 μg/ml の β-ラクタマーゼ産生菌であった。SBTPC は全株 0.2 μg/ml ~ 1.56 μg/ml の MIC であった。

M. catarrhalis は全株の14株が β-ラクタマーゼ産生菌であり、ABPC の MIC 0.78 μg/ml ~ 50 μg/ml であり、さらに SBTPC の MIC は ≤ 0.025 μg/ml ~ 0.78 μg/ml であった。

SBTPC 投与による臨床効果は以下のとおりであった。投与量は 15mg/kg/day ~ 35mg/kg/day であったが、20mg/kg/day ~ 25mg/kg/day が最多であった。

著効・有効をもって有効率を示すと SBTPC C の投与量 20mg/kg/day 以上 25mg/kg/day 未満が 66例中50例 (75.8%) で著効・有効であった。また 15mg/kg/day 以上 20mg/kg/day 未満は 16例中13例 (81.3%) で著効・有効であった。また全体でも 89例中69例 (77.5%) が著効・有効であった。

細菌学的効果は *S. pneumoniae* のうち penicillin G sensitive *S. pneumoniae* (PSSP) は 26例中18例 (69.2%) が消失であり、一方、PISP は 13例中6例 (46.2%) が消失であった。*H. influenzae* は 46例中32例 (69.6%)、*M. catarrhalis* は 14例中8例 (57.1%) が消失であった。

中鼻道より PISP を検出した症例一覧を Table 2 に示した。15例中著効あるいは有効を示したものは 6例 (40.0%) であった。また患者の年齢分布は 1歳から10歳までに分散していた。(Table 2)

考 察

PISP とは penicillin に対して MIC が 0.1 μg/ml 以上の株をさし、MRSA や *Pseudomo-*

イニシャル	性	年 齢	細菌学的変移				臨床効果	細菌学的効果
			中鼻道		上咽頭			
			投与前	投与後	投与前	投与後		
Y.T.	M	7	PISP + α	PISP	PISP + α	NF	△	△
K.S.	M	8	PISP + α	—	PISP + α	PISP	○	○
T.W.	F	4	PISP + α	—	PISP + α	PISP	◎	○
K.O.	M	4	PISP + α	—	PISP + α	PISP	◎	○
T.M.	M	6	PISP + α	H.inf	PISP + α	PISP + α	△	△
R.N.	M	7	PISP	PISP	PISP + α	PISP	×	×
M.I.	F	7	PISP + α	—	PISP + α	—	○	○
Y.W.	M	10	PISP + α	PISP	PISP + α	NF	△	×
A.O.	F	4	S.aureus	PISP	PISP	—	×	×
Y.T.	M	1	PISP + α	?	S.pyog. M.catar	PISP	×	?
A.T.	F	5	PISP + α	—	PISP + α	—	○	○
Y.H.	M	6	PISP + α	—	?	?	○	○
M.N.	M	8	PISP	?	PISP	?	×	?
K.W.	M	6	S.agalact	PRSP	?	?	×	×
K.D.	M	5	PISP	?	PISP	?	△	?

臨床効果 有効率 6/15 = 40%
細菌学的効果 6/15 = 40%

Table 2 小児副鼻腔炎から PISP を検出した症例一覧

nas aeruginosa のように 50 μg/ml や 100 μg/ml という高度の MIC ではない点の特徴で

- H5. 5/24~ 6/10 AMPC 720mg/day × 14days 中耳炎合併
- 6/22~ 7/ 5 AMPC 720mg/day × 4days
- Clarithromycin(CAM) 100mg/day × 10days
- 7/20~ 7/31 SBTPC 360mg/day × 10days **PISP検出**
- 10/ 9~10/18 CPDX 150mg/day × 9days
- 10/25~11/ 1 CPDX 150mg/day × 7days
- 11/12~11/26 AMPC 720mg/day × 12days
- 12/ 7~12/17 CPDX 100mg/day × 4days
- Mino 60mg/day × 3days
- 12/25 CPDX 125mg/day × 4days
- 以後 来院せず

細菌検査	7/20	7/31
中鼻道	SBTPC 0.2 μg/ml PISP ABPC 0.1 + CPDX 0.2 H.influenzae #	陰性
上咽頭	PISP # H.inf. M.catarrhalis	PISP # SBTPC 0.2 μg/ml ABPC 0.1 CPDX 0.2

Fig. 1 症例 T.W. 4歳 ♀ 18kg (H1. 3. 31生 カルテ 2724)

ある。著者らの共同研究では、PISP 症例は PC の投与で改善する例も少なくないが、carrier focus である上咽頭に付着した PISP が除菌され難く、再発をくり返した症例を多く認めた。うち一例を Fig. 1 に示した。(Fig. 1)

なお、スルバクタムの小児副鼻腔炎に対する臨床効果は77.5%で同剤の小児急性中耳炎に対する97.6%と比較すると劣るが、複数菌を検出することの多い小児副鼻腔炎では満足すべき有効率であった。

ま と め

市中診療所10か所で小児副鼻腔炎の検出菌とSBTPCの有効性を検討し、以下の結論を得た。

1. 中鼻道膿汁から *S. pneumoniae* 27.5%, *H. influenzae* 32.4%, *M. catarrhalis* 9.9% などを検出した。上咽頭についても同じ様な傾向を示した。

2. *S. pneumoniae* のうち33%の株は MIC $\geq 0.1 \mu\text{g/ml}$ のペニシリン低感受性肺炎球菌 (PISP) であった。

3. PISP は14%の症例から検出した。

4. SBTPCの臨床効果は、77.5%の有効率であった。

5. 細菌学的効果ではPISPの残菌率が高く、鼻汁38.5%、上咽頭60.0%でPSSP, *H. influenzae*, 及び *M. catarrhalis* の残菌率よりも統計学的に有意に高かった。

文 献

1. 藤巻 豊：慢性副鼻腔炎と細菌。JOHNS 3 : 167~171, 1987.
2. 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移。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 11 : 136~143, 1993.

質 疑 応 答

質問 田中久夫 (長岡中央病院)

CDTR-PI (セフジトレン・ピボキシル) で、PISP に対しての効果と MIC はどうでしょうか。

当院での MIC の成績は、かなり良い傾向があるようですが。

質問 中島庸也 (慈恵医大)

上咽頭の PISP が除菌されにくいということは、他部位と菌の存在形態 (例えばバイオフィルムを形成しているとか) が、異なっているのでしょうか。

質問 新川 敦 (東海大)

PC と New Cefem とを考えると、急性疾患ではどちらを first choice としているか。Shock の問題、時の問題等を考えると CPDX 等の New Cefem を choice したいが。

応答 杉田麟也 (千葉市)

メリアクトをPISP検出副鼻腔炎に2例で使用した経験がある。

膿性鼻汁は停止した。有効性が期待される。

応答 藤巻 豊 (市川市)

上咽頭と副鼻腔粘膜との *S. pneumoniae* の存在形態の違いに関しては検討したことはありません。

応答 藤巻 豊 (市川市)

first choice は ABPC と考えます。無効な場合には増量を考えています。