

成人の急性細菌性副鼻腔炎における 多剤耐性肺炎球菌の関与と患者の背景

杉 田 麟 也

医療法人社団順風会 杉田耳鼻咽喉科

鈴 木 由美子

東京総合臨床検査センター 研究部

Retrospective Study for the Background and Clinical Course of Acute Bacterial Sinusitis Caused by Drug Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Adults

Rinya SUGITA

Sugita Otolaryngology Clinic

Yumiko SUZUKI

Tokyo Clinical Research Center

Although drug resistant *Streptococcus pneumoniae* (PISP, PRSP) has become a matter of concern as important pathogens for acute otitis media in infants, these pathogens have not been a major factor in similar infections in adults. However, PISP has been detected in adult patients with acute bacterial sinusitis for the last three years and those patients were refractory. We investigated retrospectively the background and isolation rates of PISP and PRSP of over 20-year-old patients with acute sinusitis. 173 strains were isolated from 152 patients. Number (isolation rates) of each bacteria were as follows: *Streptococcus pneumoniae* 78 (45.1%), *Haemophilus influenzae* 55 (31.8%), *Moraxella* (B.) *catarrhalis* 16 (9.3%) Anaerobes 12 (6.9%). 30 strains (17.1%) of total isolates were PISP or PRSP. Meanwhile 38.5% of *S. pneumoniae* was PISP or PRSP and 19% of 152 patients were caused by these resistant strains. PRSP were significantly detected in patients in their thirties (male 50%, female 72%). The following background of PISP or PRSP detected patients were identified : 1) 43 patients were in contact with infants with the common cold syndrome. 2) Referring to the treatment charts, 23 patients had infants with PISP, causing otitis media or sinusitis in their family. It was suggested that infants who infected by PISP at nursery school transmit the pathogen to the family, and their parents were infected by cross contamination while their resistance was lowered due to their fatigue from raising children. For the treatment, administration of CVA/AMPC seemed to be effective.

はじめに

PCG 低感受性肺炎球菌 (PCG insensitive *Streptococcus pneumoniae*: 以後 PISP) とか PCG resistant *Streptococcus pneumoniae*: 以後 PRSP) といわれる多剤耐性肺炎球菌 (Multi-Drug Resistant *Streptococcus pneumoniae*: DRSP) は小児, 特に乳幼児の急性化膿性中耳炎の原因菌として重要である。PISP, PRSP 中耳炎では反復しやすいこと難治性である事が杉田ら開業医グループの研究で明らかになっている¹⁾。

一方, 青壮年は体力も免疫力もあるので DRSP 感染症とは無関係と考えられていて, 上気道感染症での DRSP の検出状況は検討されていない。

しかし, 著者の診療所では3年前から風邪症状が改善しないと訴えて受診する患者さんに急性副鼻腔炎が発症していて中鼻道の膿性鼻汁を細菌検査すると DRSP を検出し, 使用する抗生剤によっては難治的な症例に出会うようになった。そして, DRSP 副鼻腔炎症例の頻度が年々上昇しているように感じられ, また成人の DRSP 副鼻腔炎症例の子供たちも DRSP 中耳炎や DRSP 副鼻腔炎に罹患していた事も確認

されるようになってきた。このように, 成人 (青壮年) にとっても PISP, PRSP 感染症は無関係ではありえないと考え, 急性副鼻腔炎での DRSP の検出状況および, DRSP 検出症例の背景をレトロスペクティブに調査したので報告する。

1. 対象症例と検出方法

1999年9月から2000年5月までの期間に, 20歳以上で病歴から急性副鼻腔と診断された152例である。全例について内視鏡検査を実施し中鼻道や嗅裂から膿性鼻漏が流出している事を確認し, 吸引装置付き滅菌試験管 (trypticase soy broth 1ml入り) に膿汁を吸引採取し, 採取当日メッセンジャが来院するまで4℃冷蔵庫内に保存した。

微生物学的検査および薬剤感受性検査 (minimum inhibitory concentration: MIC による) は東京総合臨床検査センターで実施した。

2. 検査結果

152例から8菌種, 173株を分離同定した (Fig. 1)。152例中, 単独菌検出例86.9%, 複

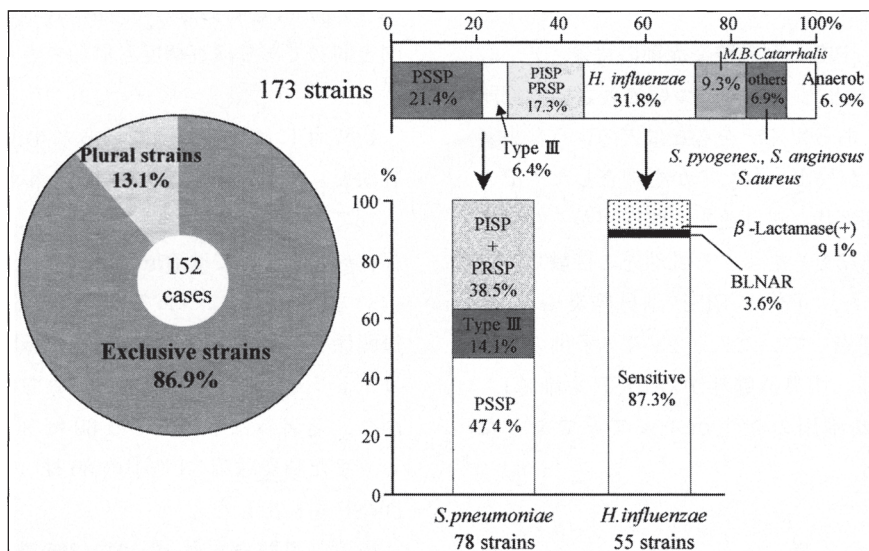


Fig. 1 Frequency of clinical isolates from acute bacterial sinusitis in adult

数菌 13.1%であった。

主な検出菌は *S. pneumoniae* 78 株 (45.1%), *H. influenzae* 55 株 (31.8%), *Moraxella (B.) catarrhalis* 16 株 (9.2%) などであった。嫌気性菌も嫌気性レンサ球菌 10 株と *Bactericides. Spp.* 2 株の合計 12 株 (6.9%) を占めた。

薬剤感受性をみると PSSP は *S. pneumoniae* 78 株中の 48 株 (51.5%), PISP, PRSP の DRSP は全分離株中の 30 株 (38.5%) であった。症例検出率は 153 例中の 30 例 (19.7%) から PISP, PRSP を検出した。

H. influenzae 55 株の薬剤感受性は B-lactamase 産生株 4 枚 (7.2%), B-lactamase negative ABPC resistant (BLNAR: MIC 4 μg/以上) は 2 株 (3.6%) でこの他は感受性であった。

3. PISP, PRSP 症例の年齢および性分布

48 例中, 男性 12 例, 女性 36 例で 1 対 3 であった (Table 1)。

年齢的には男女ともに 30 歳代が最多であり, 男性は 12 例中 6 例 (50%), 女性 36 例中 26 例 (72%) であった。

4. PISP 副鼻腔炎症例の背景

PISP を検出した症例について著者の診療所に保存してあるカルテをもとにどのような患者から PISP が検出されたのかを調査した。その結果, 風邪症状 (鼻汁流出, 喀痰がからむような咳, 発熱など) を呈する乳幼児と接触していた人が 43 人, 子供が PISP 副鼻腔炎や PISP 中耳炎に罹患していた人が 23 人 (子供の細菌検査で耳漏, 中鼻道膿汁から PISP を確認), 保育所や幼稚園の先生が 4 人などであった (Table 2)。

考 察

成人の細菌性急性副鼻腔炎の原因菌は米国の

Table 1 Demographic data for the patients with acute bacterial sinusitis caused by Drug Resistant *Streptococcus pneumoniae*

age	male	female
20	2	4
30	6	26
40	3	2
50	0	1
60	1	3
total	12	36

Table 2 Background of patients with acute bacterial sinusitis caused by Drug Resistant *Streptococcus pneumoniae*

Background	No. of patients
• Contacting with infants with common cold symptom	43
• Other patient caused by DRSP has been identified in the family	23
• Teacher (kindergarten, nursery school, school)	4
• Service trade (pharmacist, photo studio)	2
• Unknown	4

発表では *S. pneumoniae* (20~43%), *H. influenzae* (22~35%), *M. catarrhalis* (2~10%), *Strep species* (3~9%), *anaerobes* (0~9%) などである²⁾。今回の著者の成績も米国と同じであり検査精度も信頼できるものと考ええる。

1987 年には極めて稀であった小児 (とくに乳幼児) の DRSP 感染症は 2000 年の今日では本邦でも全く一般的なものとなり, DRSP の存在を考えなくては治療を出来ない。

一方, 青壮年については DRSP 感染症とは無関係と考えられ米国の細菌性副鼻腔炎治療のガイドラインのなかにもふれられていない。しかし, 著者らは 152 例中の 30 例 (19.7%) から, また肺炎球菌 78 株中の 30 株 (38.5%) で DRSP を検出した。

小児副鼻腔炎では 165 例 (265 株) 中 85 株 (51.5%), 全分離株の 32%, 肺炎球菌の 77.3

%がDRSPである。また小児急性化膿性中耳炎では353例中の35.4%、全分離株の32.8%、肺炎球菌の85%がDRSPである²⁾。

小児と比較すると本邦の成人ではDRSPの検出率はまだ低い。しかし、著者が2~3年前に日常の診療をしながらDRSP副鼻腔炎はまだ珍しいと感じていた時と比較して今年明らかに増加し急性副鼻腔炎の5人に1人(20%)はDRSP副鼻腔炎になってしまっている。成人(青壮年)はDRSP感染症とは無関係とする考え方を変更する時期に来ている。

成人のDRSP副鼻腔炎の感染経路は子供たちによる家庭内交叉感染が考えられる。Table 2で示したように家庭、主に乳幼児がDRSP中耳炎や副鼻腔炎に罹患している親からDRSPが検出される事が多いためである。

保育所という閉鎖的空間で乳幼児が交叉感染をうけDRSPを自宅へ持ち帰り、中耳炎や副鼻腔炎を発症する。DRSP感染症は遷延しやすく、かつcarrier focusである上咽頭に付着したDRSPも除菌され難い。父母は日常の仕事と子育ての疲労などで風邪をひいた時に2次感染を併発してDRSP副鼻腔炎を発症する事が推測された。

30歳代の男女がDRSP副鼻腔炎に罹患しやすい理由として、結婚年齢が上昇して晩婚化しているために30歳になっても子供が2~3歳の人が少ないためであり、40歳代後半~60歳代はDRSPに罹患している孫が遊びに来て久しぶりの騒がしさに祖父母が疲れて(肉体的、精神的に)免疫力が低下しての感染が考えられた。

治療の際の抗生物質の選択が重要である。いままでのようにセフエム系抗生剤あるいはマクロライド系抗生剤を蔓延と投与するのは考えなおすべき時期にきている。PISPによる小児の急性化膿性中耳炎や小児副鼻腔炎ではamoxicillin/clavulanic acid (AMPC/CVA), cefditoren pivoxilの試験管内抗菌力が良好である。

PRSP感染症は従来empiric therapyでは

Case 2 : N.K., Age 27 Y, Female (housewife)						
Family History : Age 1 Y, Daughter (nursery), Recurrent otitis media caused by PISP						
	1/24	25	27	28	2/4	2/12
purulent nasal and postnasal discharge	3+	3+	3+	3+	-	-
BT (°C)	38.5°C	38.3°C		37.3°C		
WBC	12,100					
CRP	3+					
organisms isolated	PISP 3+					
CPDX	100mg 2tab × 5days					
CLDM	600mg /day					
PIPC	2g / day					
CVA/AMPC	375mg 4tab × 7days					

Fig. 2 Clinical course of case 2 who suspected familial cross contamination

Case 1 : R.S., Age 32 Y, Female (housewife)			
Family History : Age 3 Y, Daughter (oldest), Acute bacterial sinusitis caused by PISP			
	4/25	28	5/1
purulent nasal and postnasal discharge	3+	+	decrease of purulence
BT (°C)	38.5	36.8	36.1
Headache	3+	+	
organisms isolated	PISP 3+		
CVA/AMPC	375mg 4tab × 7days		
CLDM	600mg /day		
PIPC	2g / day		

Fig. 3 Clinical course of case 1 who suspected familial cross contamination

治療が難しいので必ず微生物学的検査をおこない薬剤感受性成績に基づいて抗生剤を投与する。

DRSP症例はFig. 2, Fig. 3に示したように難治性が多いが、著者が試行錯誤した結果は最も有効な内服抗生剤はAMPC/CVAであり1日4錠~6錠(375mg×4~6)が必要であった。

米国での副鼻腔炎治療指針³⁾によると、成人症例の細菌学的有効率が90%以上の抗生物質はAMPC/CVAとニューキノロン(例えばgatifloxacin, moxifloxacin; 著者注。これらはrespiratoryニューキノロンと呼ばれているが日本では未承認)である。80~90%が高用量のAMPC, cefpodoxime proxetil (CPDX), 70~80%がazithromycin, clarithromycinおよびerythromycinとしている。

治療の際の薬剤選択は以下のように述べている。

- 1) 軽症で4~6週間以内に抗生剤未投与の場合：
AMPC/CVA, AMPC (1.5g~3.5g/day)

CPDX.

- 2) 軽症ではあるが4~6週間以内に抗生剤投与の経験がある場合、あるいは中等症であって4~6週間以内に抗生剤投与無しの場合：AMPC/CVA, AMPC (3~3.5g/day), CPDX-PR, cefuroxime axetil (CXM-AX) とし、respiratory ニューキロンはβ-ラクタムにアレルギーを有したり耐性の場合に選択する。
- 3) 中等症であって4~6週間以内に抗生剤投与有りの場合：AMPC/CVA, respiratory ニューキロンあるいは抗生剤の併用療法（例えばAMPC 又は clindamycin と CPDX-PR または cefixime (CFIX) をすすめている。
- 4) DRSP が高頻度に検出される地域あるいは改善しないか悪化のため抗生剤を“switch”する場合：AMPC/CVA (AMPC にして3~3.5g/day：FDA は米国内で承認していない)

ま と め

成人の急性細菌性副鼻腔炎におけるDRSPの関与とDRSP 検出症例の背景を外来カルテをもとにレトロスペクティブに検討した。

1. 152例, 173株のうち *S. pneumoniae* 45.1%, *H. influenzae* 31.8%, *M. (B) catarrhalis* 9.3%, 嫌気性菌 6.9%などを検出した。

2. DRSP は173株中の30株 (17.1%), *S. pneumoniae* の38.5%, 152例中の19%の症例から検出した。
3. DRSP は30歳代の男女からの検出率が最多でそれぞれ50%, 72%であった。
4. DRSP 症例のうち43例は風邪症候群の子供たちと接触, 23例は自分の子供がDRSPによる中耳炎や副鼻腔炎に罹患している事がカルテから確認された。
5. 保育所などで乳幼児がDRSPに感染して自宅に持ち帰り, 父母に感染を広める家庭内交叉感染が強く疑われた。

文 献

- 1) 杉田麟也, 出口浩一, 藤巻豊ほか：小児急性化膿性中耳炎に対する sulfamicillin 細菌の臨床効果と細菌学的検討. *Chebothrapy* 41: 1018-1026, 1993.
- 2) 杉田麟也：市中感染症の原因菌の変遷と蔓延する多剤耐性肺炎球菌感染症. 第100回日耳鼻総会. 2000. 5. 19. 東京
- 3) Sinus and allergy health partnership : Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngology Head and Neck Surglry* : 123 Number 1 Part 2. S 1~S 31, 2000.

質 疑 応 答

質問 夜陣紘治 (広島大学)

- ① 副鼻腔炎に多い理由が何かあるか
 - ② 30代の女性に多いということの原因として基礎罹患が関与することはないか
- 応答 杉田麟也 (杉田耳鼻咽喉科)
- ① 子供からPISP が成人に移行し carrier として上咽頭に存在していた菌がカゼ症候群後に増殖して副鼻腔炎を発症させた。
 - ② 基礎疾患はありません。

質問 鈴木賢二 (藤田保健衛生大学第二病院)

CDC は小児中耳炎でのPISP PRSP 検出例に対し, 前治療あり群では大量のAMPC/ CUA の投与を推奨していますが, 成人例での抗菌剤使用法につきご教示下さい。

応答 杉田麟也 (杉田耳鼻咽喉科)

成人のオーグメンチンは375mg を4~6 Tで使用. 米国で成人に対する high dose の論文が

あれば教えてほしい。

質問 山中 昇（和歌山県立医科大学）

インフルエンザ菌（BLNAR etc）の関与はどうか

応答 杉田麟也（杉田耳鼻咽喉科）

BLNAR は数％である。BLNAR が小児から伝染したか不明です。

質問 山中 昇（和歌山県立医科大学）

菌株の同一性（血清型，分子生物学的）の検索をしているか

応答 杉田麟也（杉田耳鼻咽喉科）

PISP の血清型は検討していません。私の報告はルチンワークの仕事をまとめたもので研究のための研究ではありません。日常のデータを見ていて気づいた研究です。

連絡先：杉田麟也
〒260-0004 千葉市美浜区高洲3-14-1
杉田耳鼻咽喉科
TEL 043-279-0511 FAX 043-279-9532