

## シンポジウム：小児の上気道感染症の現状とその対応

### 小児鼻副鼻腔炎の病態の変遷とその対応

長 船 宏 隆    瀧 田 留 美    寺 山 真理子

三 瓶 由 美    内 藤 丈 士    小 田    恂

東邦大学第一耳鼻咽喉科教室

吉 田 友 英

東邦大学佐倉病院耳鼻咽喉科研究室

#### Strategies for the Changing Clinical Picture of Sinusitis in Children

Hiroataka OSAHUNE, Mariko TERAYAMA, Rumi TAKITA,

Yumi SANPEI, Takeshi NAITO, Makoto ODA

First Department of Otorhinolaryngology, Toho University School of Medicine

Tomoe YOSHIDA

Toho University School of Medicine, Sakura Hospital

The incidence of sinusitis in children has recently decreased to less than 10%, along with a rapid increase of nasal allergy. Allergic complications of sinusitis in children are said to be seen in 40 to 69%, with a shift of its clinical picture from the purulent to the allergic type. The main bacteria cultured from rhinorrhea have consisted of the 1980s when reports of the detection of *M. catarrhalis*, PISP and PRSP started to appear. In addition, an increase of  $\beta$ -lactamase-producing strains of *H. influenzae* and *M. catarrhalis* has also become a problem. In the present study, PISP (PRSP) was detected in 10 to 13% and  $\beta$ -lactamase-producing strains of *H. influenzae* in 3.2 to 3.4% of patients. *M. catarrhalis* was detected in 7.9% of patients at university hospital and in 20.4% of patients at urban hospitals. In 14.8% of patients at university hospital and 57.3% of patients at urban hospitals, two or more strains were detected. A combination of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* was seen in 35%, followed by *S. pneumoniae* and *M. catarrhalis* in 13.3%. In the drug susceptibility tests conducted at university hospital, susceptibility to many drugs was noted in all strains, except for *S. pneumoniae* to CDTR and CVA/AMPC and *H. influenzae* to EM. A decrease in the rate of detection of commonly detected strains and the appearance of previously undetected *M. catarrhalis* was noted after longterm treatment with a low-dose of CAM. There was a non-significant rise of MIC of ABPC and CVA/AMPC after CAM administration. To treat rhinosinusitis in children, bacterial culture and drug susceptibility tests followed by definitive use of antibiotics, along with an adequate use of nasal irrigation is important.

はじめに

小児鼻副鼻腔炎の病態は時代と共に変化してきている。その主な要因としては食生活、衛生環境の改善など様々な要因が考えられる。そのうちでも感染症に対する抗生物質の開発、使用が大きく影響していると考えられる。

今回鼻副鼻腔炎の発生頻度とその検出菌の変遷とその対応について若干の検討を加えた。

検討対象と方法

- 小児鼻副鼻腔炎と鼻アレルギーの発生頻度、さらに鼻漏からの検出菌について過去の文献的検索を行い、その変遷を調べた。
- 最近1年間に大学病院、市中病院を受診した72例、89例に対し中鼻道より鼻漏を採取し細菌学的検討を施行した。
- MLs 薬剤の少量長期投与施行50例について投薬前後に細菌培養検査、薬剤感受性検査を施行し、その結果を比較検討した。

結果と考察

1) 病態の変遷

a 発生頻度

小児鼻副鼻腔炎の発生頻度は1960年当時は23～59%と高い発生頻度であり、その病態も繰り返す細菌感染による化膿型のものであったが、1960年代後半より発生頻度は急減し、最近では10%以下となっている<sup>1,2)</sup> (Fig. 1).

鼻アレルギーについては、地域により差はあるが1970年代初めより急増し、近年では副鼻腔炎の発生頻度を上回ってきている<sup>3,4,5)</sup> (Fig. 2).

この様な実情を反映してか、最近では小児鼻副鼻腔炎にアレルギーを合併する症例の頻度は40～69%との報告もあり<sup>6,7,8)</sup>、その病態も化膿型からアレルギー型へと変化しているとされている。

b 検出菌の変遷

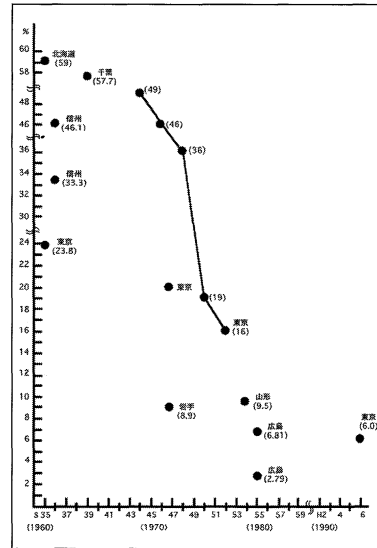


Fig. 1 Incidence of pediatric sinusitis (1960~1994)

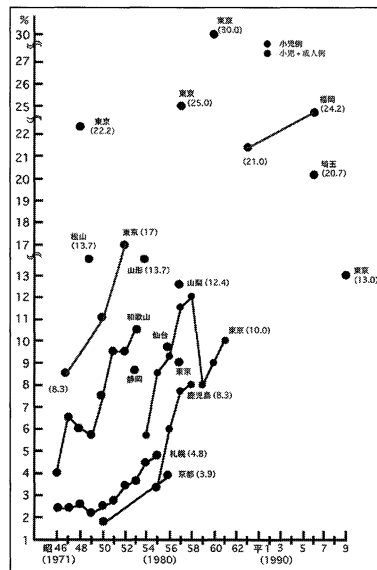


Fig. 2 Incidence of allergic rhinitis (1971~1999)

小児鼻副鼻腔炎の鼻漏よりの検出菌の変遷 (Fig. 3) についてみると、1956年当時には *Staphylococcus aureus* が高率に検出され、*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* は低率であったが、1960年代には *S. pneumoniae* の検出率が増加し、その傾向が現在まで続いているのが判る。さら

に1980年代後より *Moraxella catarrhalis* や *penicillin-intermediateresistant Streptococcus pneumoniae* (PISP) や *penicillin resistant Streptococcus pneumoniae* (PRSP) の検出が報告される様になり、次第に増加傾向が報告されている。その他に *H. influenzae*, *M. catarrhalis* の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の増加も問題となってきた。その検出率の報告は *M. catarrhalis* 15~16%, PISP, PRSP 15~25%, *H. influenzae* の ABPC 耐性株は6~7%程度である。いずれも成人よりは小児で、しかも5歳以下から検出されることが多いとされている<sup>9,10)</sup>。

鼻副鼻腔炎の合併症例(上顎骨髄炎, 眼窩内合併症)からその起炎菌の変遷を見た(Fig. 4)。1956年以前の報告では主要検出菌は *S. pneumoniae*, *Streptococcus* 属, *S. aureus* であったが、その後は *S. aureus* がほとんどであり、1988年頃からは全体的に合併症例が減ったためか、報告症例が少ないが、*M. catarrhalis* や *Streptococcus* 属そして PRSP などが報告されており、ここにも耐性菌の影響がみられる<sup>11,12)</sup>。

最近の小児鼻副鼻腔炎の検出菌の現況をみるため当院と大学周辺の市中病院の検出菌を示す(Fig. 5)。両施設において *H. influenzae*,

*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* が主要検出菌である。PISP, PRSP に関しては両施設共に全検出菌の10~13%と諸家の報告よりやや低率で、*H. influenzae* の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株についても3.2~3.4%といずれもやや低い検出率であった。両施設間では *M.*

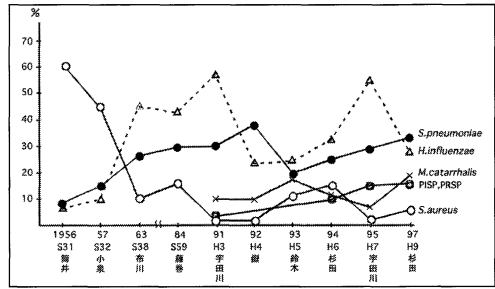


Fig. 3 Yearly changes of isolated bacteria from pediatric sinusitis

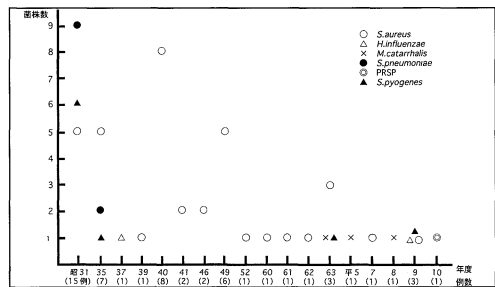


Fig. 4 Yearly changes of isolated bacteria from pediatric sinusitis with complications

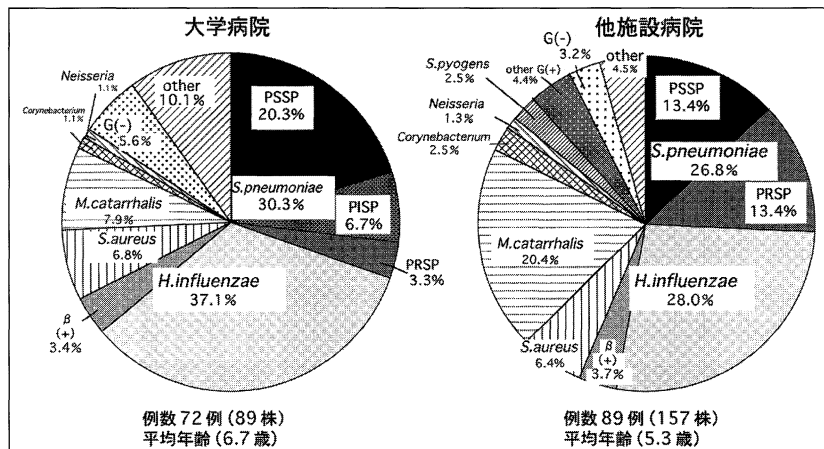


Fig. 5 Isolation of bacteria from pediatric rhinitis and sinusitis in different clinic

*catarrhalis* の検出率が市中病院 20.4%，大学病院で 7.9%と差が認められた。これについては後述するが混合感染例が市中病院に多く，混合感染中に *M. catarrhalis* が含まれていたためである。その他に検査対象の年齢的要因（大学病院の平均年齢 6.7 歳，他の施設では 5.3 歳）や他施設では急性期の症例が多いことなどが影響していると考えられる。*M.catarrhalis* の検出率は市中病院で特に高く確実に増加しており，その 90%以上のものは  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株であり，小児副鼻腔炎の症状遷延や難治性を示す原因菌として問題となってきている<sup>9,14)</sup>。今回の結果では当大学病院は第3次医療施設であるために，既に何らかの抗菌薬を投与されても治癒せず紹介来院する患児が多く，そのために耐性菌の検出率が高いだろうと考えたが予想に反した結果であった。

複数の検出菌例についてみると大学病院で 61 例（74 株）中単独検出菌症例 52 例（85.2%），複数検出菌症例 9 例（14.8%），市中病院では 89 例（152 株）中で単独検出菌症例は 38 例（42.7%），複数検出菌症例 51 例（57.3%）で，全体としては 150 例（226 株）中単独 90（60%），複数 60 例（40%）であった。その組み合わせは *S. pneumoniae*+*H. influenzae* が 35%，*S. pneumoniae*+*M. catarrhalis* が 13.3%，*H. influenzae*+*M. catarrhalis* が 8.3%，*S. pneumoniae*+*H. influenzae*+*M. catarrhalis* が 8.3%などであった。市中病院に複数の検出菌が多いのは急性期のものが多いためと思われる。抗菌薬と上顎洞洗浄の併用でも効果のなかった例やマクロライドの長期投与においても無効例に混合感染例が多いという報告<sup>14,15)</sup>などよりみても，一般的に複数の検出菌例は治療に抵抗性であり，特に耐性菌を含むものではより難治性となる様である。

当院での検出菌である *S. pneumoniae* と *H.*

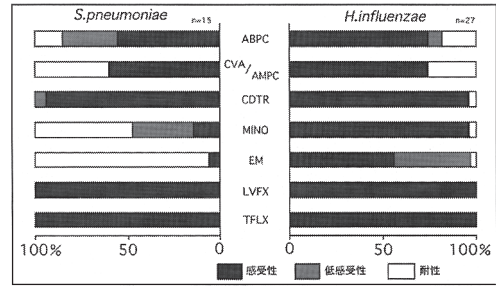


Fig. 6 Susceptibility to antibiotics for *S. pneumoniae* and *H. influenzae* in our hospital

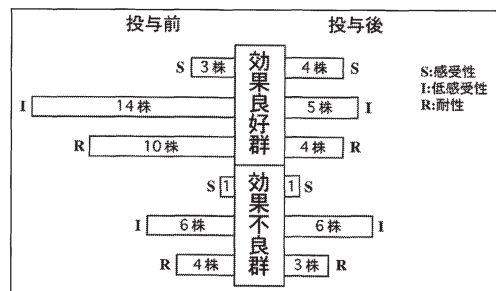


Fig. 7 Susceptibility to macrolides for isolated bacteria and clinical efficacy

*influenzae* の経口抗菌薬への感受性を示す。(Fig. 6) 判定は米国臨床検査標準委員会 (NCCLS) の基準に従った。それによれば *S. pneumoniae* には Cefditoren pivoxil (CDTR-PI) が 70%以上，Ampicillin (ABPC), Clavulanic acid/Amoxicillin (CVA/AMPC) が 50%以上の感受性であったが，Minomicin (MINO), Erythromycin (EM) がかなり感受性が低かった。*H. influenzae* には EM がやや感受性が低い程度で，他の抗菌薬は 70%以上の感受性であった。この結果よりみて，例えば PRSP と *H. influenzae* の混合感染にはペニシリン系剤では CVA/AMPC などが比較的両方の菌に有効と考えられ，セフェム系剤では CDTR が有効といえる。この様に急性期の治療としては細菌培養検査と薬剤感受性検査による適切な抗菌薬の投与が肝要である。

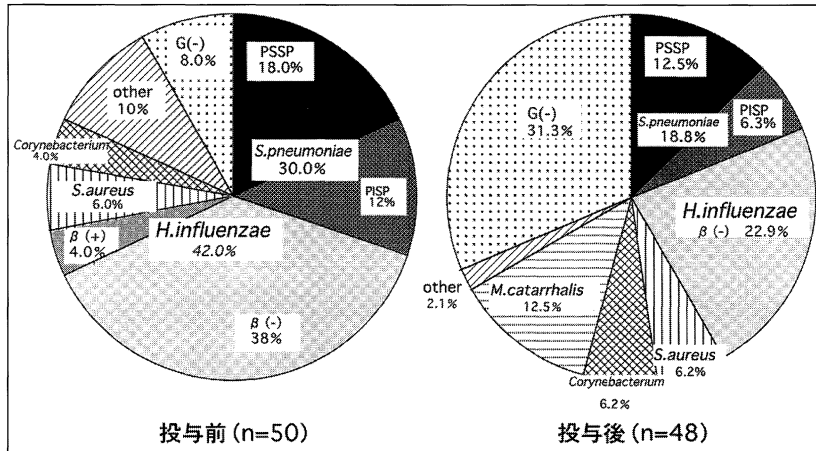


Fig. 8 Changes of isolated bacterias from middle nasal meatus pre and post administration of macrolides

c その対応と問題点

MLs の少量長期投与は症状の長期化した症例に施行されるが、その効果を示す (Fig. 7). 膿性鼻漏、鼻閉などの症状が3か月以上継続する小児症例 42 例に Clarythromysin (CAM) 5~10mg/kg/日を平均 3.4 か月間投与した。効果判定基準は間島のものに従った。その結果は著効 52.4%，有効 21.4%，やや有効 23.8%，不変 2.4%であった。そのうちアレルギー合併症と非合併症ではその有効率に有意差はないが、個々の症例についてみるとアレルギー合併例に喘息を併う例など難治なものが含まれていた。

CAM の投与前後の検出菌の変化を示す (Fig. 8). 主要検出菌の検出率の低下、培養陰性率の増加、投与前には検出されなかった *M. catarrhalis* の検出が認められた。Mls 薬剤は抗菌作用、抗炎症作用、免疫調節作用などがあるとされている。小児副鼻腔炎は成人と異なり急性炎症の様相が強く、したがってその治療効果は抗炎症効果の他に、抗菌作用が大きく<sup>16)</sup>、また治療後の *M. catarrhalis* の検出は新たに病原菌が付着したか、投与前の微量な低感受性株が抗菌薬投与後に顕在化したのではないかと考えられる<sup>17)</sup>。抗菌作用の影響が推察される。

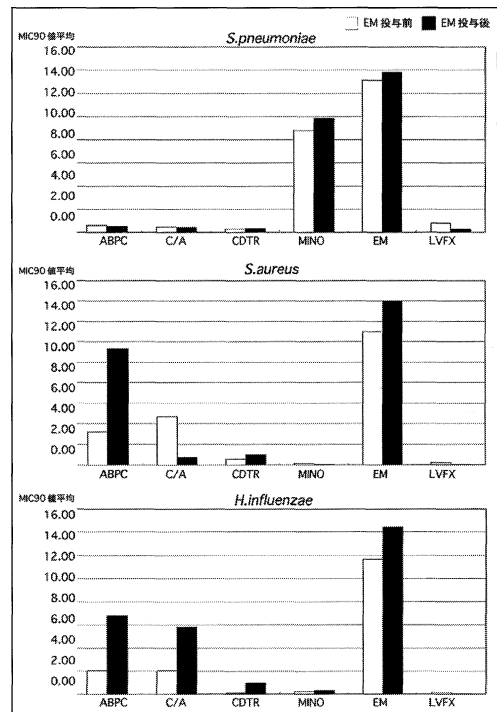


Fig. 9 MIC90 for macrolides to isolated bacterias from middle nasal meatus

CAM 投与による治療効果と治療前後の *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* の薬剤感受性について示す (Fig. 9). 効果良好群では投与前に低感受性株 14 株、耐性株 10 株が含まれていたが治療効果にはほとんど影響を受けておらず、不良群ではある程度影

響を受けているという結果であった。これより不良群では局所的要因（アデノイド、口蓋扁桃肥大など）や全身的要因（喘息など）などの影響も強く加味されているのではないかと考えた。MLs 薬剤の長期投与の効果に影響する細菌学的要因としては、PISP や PRSP などの耐性菌の検出例、さらに *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* などの混合感染などがあるとされている<sup>15)</sup>。今回の結果では耐性菌を含む混合感染例でも局所的、全身的な条件が良ければ影響が少ないのではないかと考えられた。

CAM の投与前後の各種抗菌薬の MIC の変化を示す (Fig. 9)。 *S. pneumoniae* では投与前後も各抗菌薬の MIC にほとんど変化を認めず、 *S. aureus* では ABPC, EM において MIC の上昇がみられるが検出株が少なく明確ではない。 *H. influenzae* では ABPC, CVA/AMPC, EM で MIC の上昇がみられるが有意な差とは言えなかった。 MLs 薬剤の少量長期投与は EM, CAM をはじめ ABPC, PIPC などの感受性の低下をきたすといわれており<sup>16)</sup>、また EM の感受性パターンにおいて、以前には PISP (PRSP) に EM だけに低感受性を示す誘導型耐性株が多かったが最近では PSSP と PRSP 共に多剤耐性を示す構成型耐性株が多くなり、これもこの治療法の影響が疑われるとの報告もある<sup>19)</sup>。

少量とはいえ抗菌薬の長期投与が何らかの影響を及ぼすことは予想されることであり、幼小児への施行や急性増悪時の細菌検査の施行など慎重を期する必要がある。

今後は投与前後の菌株の遺伝子レベルでの同定なども含め明確にすべきことと考える。

小児の鼻副鼻腔炎の病態は化膿性からアレルギー型に変化し、その病変程度も軽傷化してきたが、その反面 PISP, PRSP や *M. catarrhalis*, *H. influenzae* などの  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株などの多剤耐性菌の感染によ

る症状の難治化が問題となってきている。

その対応について述べる。まず耐性菌を生じさせないことであり、それには予想検出菌に対する抗菌薬の投与と細菌検査の施行、その結果による適切な抗菌薬の必要十分な投与を行うことであり、また2種類の抗菌薬の投与も耐性菌の発生の防止になるとされている。鼻洗浄などの補助的療法も抗菌薬の使用を減らす助けとなり、結果的に耐性菌の発生防止となる。我々の成人例での経験であるが急性上顎洞炎 15 例に対して生食水のみによる上顎洞穿刺洗浄を週 2 回施行した結果では洗浄回数平均 12 回で検出菌が消失したものが 78.6%であった。乳幼児の鼻疾患に対し鼻洗浄を行い有病率の減少、検出菌量の減少、消失を認め、鼻洗浄が鼻粘膜の修復能力や抗菌作用を回復させ抗菌薬の使用量を減らす一つの手段であるとの報告もある<sup>20,21)</sup>。この様に洗浄が菌を減少、消失させ、鼻粘膜の本来の機能を回復させ得る有効な治療法であることが判る。鼻副鼻腔炎の初期治療として抗菌薬の使用はもちろん大切であるが、鼻副鼻腔の換気と排泄を回復させるという基本的考えに沿った処置としての鼻処置、洗浄（上顎洞穿刺洗浄を含め）などの有用性を再認識すべきである。鼻副鼻腔炎の改善は中耳や下気道へも良い結果をもたらすからである。

急性期には無暗に広域スペクトラムの抗菌薬の長期投与を避け、細菌培養検査の結果をもとに抗菌薬は十分な血中濃度を維持し、短期間で殺菌する事が大切である。特に症状の遷延する場合には耐性菌を含む混合感染を考え細菌培養検査は不可欠である。抗菌薬の使用と共に丹念な鼻処理や鼻洗浄を行い、さらに各種酵素剤や抗アレルギー剤の併用、時には粘膜収縮剤の点鼻や抗菌薬の局所使用も有効である。

亜急性、慢性期での対応は MLs 薬剤の少量長期療法や鼻洗浄、穿刺洗浄、各種酵素剤、

抗アレルギー剤療法さらに難治性であれば年齢も考慮しながら手術的療法も加える必要がある。抗菌薬の使用は多くの場合は急性増悪などに限られるが、それでも細菌培養検査は適宜施行すべきである。

### さいごに

最近の小児感染症で大きな問題となっている疾患として難治性中耳炎あるいは反復性中耳炎があり、その最大の要因が上顎洞より検出される耐性菌とされている。鼻疾患における中鼻道からの耐性菌の検出率は現在の所は難治性中耳炎例などの上顎洞からの検出率程高率ではないが確実に増加していることは間違いないと考える。新たな抗菌薬の開発も必要であろうが、出来るだけ耐性菌を発生させないことも大切である。それには適確な抗菌薬の使用はもちろんであるが、鼻処置、鼻洗浄、ネブライザー等の補助的治療の併用を大いに施行すべきと考える。

### 参 考 文 献

- 1) 兼子順男, 樋崎 享, 横山彰夫, 他: 大気汚染地域と非大気汚染地域下に於ける学童生徒の鼻疾患罹患状態およびわが国の鼻疾患の変遷について. 耳展 22 (補 3): 247-275, 1979.
- 2) 長船宏隆, 勝田慎也: 慢性副鼻腔炎の診断と治療の変遷. 日本医事新報 第 3752 号: 29-34, 1996.
- 3) 荒木昭夫: 小児鼻アレルギー. 小児医学 12 (4): 790-819, 1979.
- 4) 奥田 稔: 鼻アレルギー (第 2 版) 金原出版, P113-118, 1992.
- 5) 鈴木五男: 小児の鼻アレルギーの現状, 疫学. 小児耳 15 (1): 10-13, 1994.
- 6) 入船盛弘, 尾崎正義, 金 昌信: 鼻アレルギーに伴う副鼻腔炎について. 鼻腔 59: 125-130, 1987.
- 7) 朝倉光司, 小島 正, 白崎英明, 他: 小児慢性副鼻腔炎におけるアレルギーの関与: 耳鼻臨床 84: 769-774, 1991.

- 8) 森本賢治, 小笠原英樹, 朝倉光司, 他: 小児鼻アレルギーに伴う副鼻腔炎について. 耳鼻臨床 補 84: 49-54, 1995.
- 9) 宇田川優子, 工藤典子, 中村 明, 他: 小児鼻副鼻腔炎の細菌学的検討. 小児耳 17 (1): 48-51, 1996.
- 10) 杉田麟也, 出口浩一, 藤巻 豊, 他: 小児副鼻腔での PC 低感受性肺炎球菌の検出状況と治療上の問題点: 日耳鼻感染症研究会々誌 15: 24-30, 1997.
- 11) 森満 保, 河田藤治, 池田 公, 他: 新生児上顎洞炎の臨床統計学的観察. 耳鼻 12: 179-185, 1996.
- 12) 金子研吾, 善波弘善, 吉野 尚, 他: 副鼻腔炎による眼窩内合併症. JOHNS 14 (6): 885-890, 1998.
- 13) 杉田麟也: 小児疾患シリーズ — 小児疾患の診断と治療 3—, 中耳炎, 副鼻腔炎. 臨床医薬 16 (1): 39-50, 2000.
- 14) 松原茂規: 園児の副鼻腔炎の治療. — 一回の上顎洞穿刺洗浄と鼻汁細菌検査を組み合わせて —. 耳鼻喉頭頸 71 (8): 539-542, 1999.
- 15) 吉岡真理子, 杉山和子, 西山秦暢, 他: クラリスロマイシンの効果が不十分であった小児副鼻腔炎の検討. THE JAPAN JOURNAL OF ANTIBIOTICS 52 (補 A): 85-88, 1999.
- 16) 飯野ゆき子: 鼻副鼻腔炎の細菌学的検索. 耳鼻と臨床 44 (1): 96-99, 1998.
- 17) 富山道夫: cefditoren-pivoxil 使用に伴う上咽頭検出菌の変化. 日耳鼻感染症研究会々誌 16: 5-12, 1998.
- 18) 木村貴昭, 藤原啓次, 川口隆明, 他: CAM 療法における検出菌の変化. 耳鼻臨床 89 (1): 39-44, 1996.
- 19) 杉田麟也: 耐性肺炎球菌感染症の現状と治療上の問題点. 耳展 42 (1): 8-22, 1999.
- 20) 高柳玲子: 乳幼児の反復性中耳炎, 反復性気道感染症に対する鼻洗, 鼻汁の予防効果について. チャイルドヘルス 1: 219-222, 1998.

- 21) 人間田美保子, 末武光子, 高柳玲子, 他: 乳幼児鼻副鼻腔疾患に対する簡易鼻洗浄療法の有効性. 日鼻誌 38(2): 230-234, 1999.

連絡先: 長船宏隆

〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

東邦大学第一耳鼻咽喉科学教室

TEL 03-3762-4151 FAX 03-3767-9866