

# BLNAR による難治性中耳炎の治療について

工藤典代 留守卓也

千葉県こども病院耳鼻咽喉科

## Therapy for Intractable Otitis Media in Children Caused by BLNAR

Fumiyo KUDO, Takuya TOMEMORI

Division of otorhinolaryngology, Chiba Children's Hospital, Chiba, Japan

A clinical course in intractable otitis media caused by  $\beta$ -lactamase negative ABPC resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR) was reported.

The effect of the therapy with CTRX only was not enough, though in the microbes obtained from the ear discharge the MICs to CTRX were 0.25  $\mu\text{g/ml}$ . So we tried a combination dose of CTRX and MEPM, however it was also not so effective.

We considered that swelling of the mucous membrane after myringotomy sometimes disturbed the drainage of ear discharge. In addition to the first myringotomy another incision was performed, if the incision happened to be closed. Besides intravenous dose of dexamethasone helped to keep the drainage smoothly.

Now the combination therapy of antibiotics, mainly PIPC, drainage by myringotomy and intravenous dexamethasone is concluded to be effective in treatment for refractory otitis media.

### はじめに

幼小児の急性中耳炎の起炎菌は肺炎球菌 *Streptococcus pneumoniae*, インフルエンザ菌 *Haemophilus influenzae*, モラクセラ・カタラーリス *Moraxella catarrhalis* の3種で80%以上を占め、特に前2種で70%以上を占める<sup>1)</sup>。以前は基本的にはペニシリン系薬剤の経口投与と排膿で通常は治療過程をたどったが、近年ペニシリン耐性肺炎球菌やABPC耐性インフルエンザ菌をはじめとする耐性菌の出現とその増加により、中耳炎が治療しにくい症例が増えてきている。

現状では、ABPC耐性インフルエンザ菌のなかでも $\beta$ -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR)による難治性中耳炎が増加

し治療に苦慮している。当科で入院治療を行った症例の治療経験を報告する。

### 症例1 (Fig.1)

初診；1歳1ヶ月女児，体重9.4kg  
主訴；両耳漏が止まらない  
生育暦・既往歴；特記すべきことなし  
現病歴；2001年3月から保育所に通園。同年4月9日耳痛あり，近医耳鼻咽喉科を受診。両側鼓膜切開排膿を受け amoxicillin (AMPC) の投与を受けた。その後耳漏が止まらないため Sultamicillin (SBTPC) に変更，それでも耳漏が停止しないため cefditoren pivoxil (CDTR) に変更し，4月19日当科を紹介受診となった。

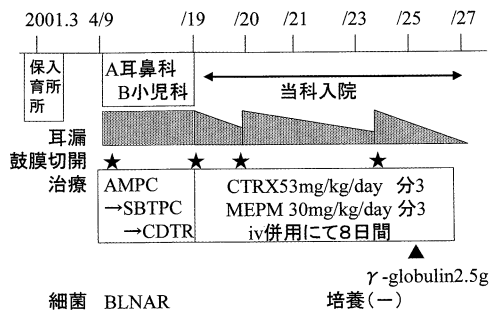


Fig. 1 Clinical course in case 1 (1y1mo girl, body weight 9.4kg)

経過；初診時の耳漏の塗抹検査からインフルエンザ菌の疑いが濃厚であったため、BLNARを念頭におき、ceftriaxone (CTRX) (53mg/kg/日), melopenem (MEPM) (30mg/kg/日) 分3にて併用静脈内投与を行った。

翌日には左右とも耳漏は減少したが、左耳は左鼓膜切開孔が茸により閉鎖され、排膿不十分のための耳漏減少であった。4月20日左鼓膜切開排膿を行った。茸様の中耳粘膜の浮腫腫脹が高度であり、それにより鼓膜切開孔が閉鎖されるため、dexamethasone 1mgを2日にわたり静注した。

また鼓膜切開孔の閉鎖とともに耳漏は減少したが、鼓膜の高度発赤腫脹が持続したため、4月24日、左鼓膜切開を行った。なおこの際の切開耳漏から菌は検出されなかった。右耳は鼓膜切開孔の閉鎖後含気が見られて治癒傾向となった。

血清検査の結果IgG2が正常値以下であったため、25日にグロブリン製剤（ベニロン®）2.5gの静注を行った。耳漏は減少し、左鼓室腔にも含気がみられるようになり、両側鼓膜が正常化してきたため27日退院とした。

検査結果；初診時の耳漏の細菌培養感受性結果ではBLNARであった (Table 1)。

また、患者の同意を得て検査を行ったIgGの分画検査ではIgGが822, IgG2が74.2mg/dlと低値であった。

Table 1 Minimum inhibitory concentrations (MIC  $\mu$ g/ml) of antibiotics against the bacteria detected in case 1 and 2

症例検査日	症例1 2001.4.19	症例2 2001.5.23	症例2 2001.5.23	症例2 2001.5.23
材料	耳漏	耳漏	鼻咽腔	鼻咽腔
菌種	<i>H.influenzae</i>	<i>H.influenzae</i>	<i>H.influenzae</i>	<i>S.pneumoniae</i>
$\beta$ -lactamase	陰性	陽性	陰性	
PCG				1
ABPC	8	4		2
FRPM	2	4		0.25
VCM				<=0.25
CEZ				2
CDTR	0.25	0.13		0.25
MINO	0.5	0.25		
CLDM				<=0.13
CTX	1	2		0.5
CTRX	0.25	0.25		
CAM	16	8		
TFIC				<=0.25
PAPM/BP	1			<=0.06
NFLX	<=0.06	<=0.06		
EM	8	4		2
CP	0.5	0.5		
TFLX				0.13
MEPM		0.25		
PIPC		<=0.25		

症例2 (Fig.2)

初診；11ヶ月男児，体重8.1kg

主訴；両耳漏が止まらない

生育暦・既往歴；生後4ヶ月検診時、難聴の疑いありと指摘され、近医耳鼻咽喉科で滲出性中耳炎の診断を受けた。6ヶ月時滲出性中耳炎で鼓膜切開を受けた。その後も滲中で右3回、左2回の鼓膜切開を受けた。生後9ヶ月時、気管支肺炎で当院感染症科に5日間の入院治療暦あり。喀痰から $\beta$ -lactamase positive ABPC re-

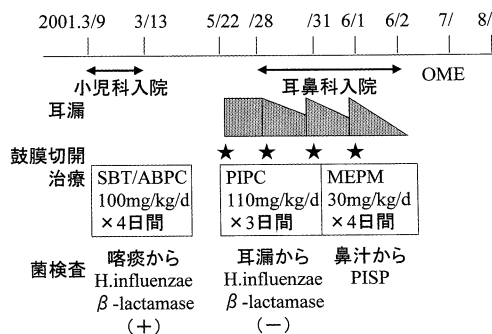


Fig. 2 Clinical course in case 2 (11mo boy, body weight 8.1kg)

sistant *H. influenzae* (BLPAR) が検出され、sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) 100mg/kg/日の静脈内投与を4日間受けた。

現病歴；2001年5月26日、両側耳痛あり近医耳鼻咽喉科で両側鼓膜切開を受け、AMPCの投与を受けた。その後両側とも耳漏が停止しないため5月28日当科を紹介受診となった。

経過；入院時の耳漏の塗抹検査からインフルエンザ菌の可能性があったため、BLNARを念頭に piperacillin (PIPC) を110mg/kg/日、分3にて静脈内投与を開始した。その後両側とも耳漏の減少はあったが、鼓膜切開孔の閉鎖のためであり、5月29日、5月30日に両側鼓膜切開排膿を行った。なお同日の鼓膜切開耳漏からは細菌は検出されなかった。初診時の鼻汁から intermediate penicillin resistant *S.pneumoniae* (PISP) が検出されたため入院4日目に MEPM30 c/kg/日に変更した。

6月2日には鼓膜発赤腫脹も軽減し、膿性耳漏はみられず、滲出性中耳炎以降が認められたため以降の治療は外来通院で行うことにし、退院となった。

検査結果；当科入院時の耳漏からの BLNAR の薬剤感受性結果を表1に示した。また、同意を得て行った IgG 分画検査では IgG2 値は 134 mg/dl で正常であった。

### 考 察

当科で初めて BLNAR による難治性中耳炎の入院治療を行った乳児の経過は小林らにより報告した<sup>2)</sup>。その際2例を具体例としてあげた。1999年7月の第1例では CTRX の MIC (最小発育阻止濃度) は 0.06 μg/ml であり、2000年1月の第2例目の MIC は 0.25 μg/ml であった (Table 2)。インフルエンザ菌に対し CTRX の感受性は最近まで良好とされており、2例とも抗菌剤は CTRX 単独で治療が行えた。

しかし、2000年8月に経験した BLNAR による難治性中耳炎症例は CTRX の MIC が

Table 2 Clinical laboratory data in refractory otitis media cases caused by BLNAR

症例性別	発症時期	症例の月例	体重 kg	抗菌剤の MIC (μg/ml)					血清中 (mg/dl)	
				ABPC	CDTR	CTR	MEPM	PIPC	IgG	IgG2
A 男児	1999.7	1歳2か月	10.7	8	0.06	0.06			799	112
B 女児	2000.4	9か月	6.9	4	0.13	0.25			688	77
C 女児	2000.8	2歳0か月	10.9	4	0.13	0.25			1199	199
D 女児	2001.4	11か月	9.4	8	0.25	0.25	0.25		822	74.2
E 男児	2001.5	1歳1か月	8.1	4	0.13	0.25	0.25	<=0.25	893	134
F 女児	2001.6	1歳6か月	10.2	4	0.13	0.25	0.25	<=0.25	1074	201

0.25 μg/ml であるにもかかわらず治療が難渋した<sup>3)</sup>。その症例は、耳漏が停止せず、マクロライド系抗菌薬の経口投与も合わせて行い、ようやく耳漏が停止した例である。

BLNAR の中耳炎に CTRX と MEPM の併用を勧められ施行したのが、今回の報告の第1例である。すでに CTRX の MIC は 0.25 μg/ml、MEPM は 0.25 μg/ml であり、両者の併用でも治療に難渋した。そのため本年5月以降は BLNAR の場合、PIPC を 100mg/kg/日、分3にて投与することにした。ペニシリン系の薬剤は投与量が多く血中濃度も高度に保てることを期待したことと、PIPC にまだ感受性が見られると判断したことによる。

しかし、以上の抗菌剤によっても十分な治療効果が得られたとはいいがたい。その原因には中耳への薬剤移行性の問題<sup>4, 5)</sup>もあるが、大きな問題として考えられることは、中耳粘膜の腫脹が高度であり、排膿が得られにくかったことによる。すなわち、これらの症例は総じて、鼓膜切開孔から腫脹した中耳粘膜が耳茸となり外耳道側に出現し、結果として切開孔を閉鎖してしまい、十分な排膿効果が得られなかった。

鼓膜穿孔が閉鎖すれば、鼓膜切開を行い排膿できるようにした。点耳薬としてリンデロン点耳薬を処置後に使用し、外耳道側に排出された耳茸の縮小を期待したが、点耳薬のみでは効果が不十分であった。そのため dexamethasone の静脈内投与も行った。このように入院治療を必要とする難治性中耳炎の多くが中耳粘膜の高度の腫脹をきたし、膿汁の排泄障害をきたすためさらに治療が遷延する結果となる。

また、当科では臨床経過が長引く症例で IgG2 が 80mg/dl 以下の例に対しては  $\gamma$ -globulin 製剤の投与も行っている。

BLNAR による難治性の中耳炎に対しては、抗菌剤の選択ももちろんであるが、排膿が効果的に行われるための処置、児の全身的な抵抗力（免疫力）も考慮しつつ治療を進めることが必要と考える。

なお、中耳粘膜の免疫機構については、氷見らの報告<sup>6)</sup>もある。特に BLNAR による急性中耳炎の中耳粘膜反応が臨床的に見てもどうなのか、今後も検討を重ねていきたい。

### ま と め

BLNAR による難治性中耳炎の入院治療経過につき報告した。CTRX の MIC は  $0.25 \mu\text{g/ml}$  であったが CTRX 単独では治療が困難で MEPM (MIC は 0.25 以上) の併用療法も試みたが効果が十分ではなかった。現在 PIPC を中心とした抗菌薬と鼓膜切開排膿、dexamethasone の投与も合わせ行い治療を行っている。さらに中耳粘膜の高度腫脹による排膿障害が治癒遷延の一因と考えられた。

### 参 考 文 献

- 1) 工藤典代：小児科領域の進歩－耳鼻咽喉科。千葉県小児科医会誌 31：3-6, 2001
- 2) 小林由実, 工藤典代, 大楠清文：BLNAR による難治性中耳炎の 2 症例。小児耳 21：42-46, 2000
- 3) 工藤典代：再検討が迫られる市中感染症－PRS P, BLNAR を中心に－BLNAR による難治性中耳炎症例。The Japanese journal of ANTIBIOTICS 54：102, 2001
- 4) 山中昇編：変貌する急性中耳炎。PP138-140, 金原出版, 東京
- 5) 生方公子：上気道感染症および中耳炎における耐性菌の問題。小児耳 21：32-36, 2000
- 6) 氷見徹夫, 播摩谷敦, 光澤博昭, 他：中耳にお

ける感染防御機構。耳喉頭頸 73：576-587, 2001

別刷り請求先および連絡先：工藤典代

〒266-0007 千葉市緑区辺田町 579-1

千葉県こども病院耳鼻咽喉科

TEL 043-292-2111