

小児副鼻腔炎に対するマクロライド少量長期投与療法の 中鼻道検出菌についての検討

瀧田留美 勝田慎也 長船宏隆 小田 恂

東邦大学第一耳鼻咽喉科

小林寅喆

三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

Bacterial Species Detected in the Middle Nasal Meatus after Long-term Macrolide Therapy for Sinusitis in Children

Rumi TAKITA, Sinya KATSUTA, Hirotaka OSAFUNE, Makoto ODA

First Otolaryngology Department, Toho University

Intetsu KOBAYASHI

Laboratory of Chemotherapy, Mitsubishi Kagaku Bio-Clinical Laboratories, Inc.

High efficacy rates have been reported for long-term macrolide therapy as drug therapy for chronic sinusitis and sinusitis in children. However, there is also therapeutic concern for such therapy because of its association with the appearance of drug-resistant bacteria.

We performed long-term macrolide therapy in children with sinusitis and assessed the clinical effect of the therapy. We also conducted with a comparative assessment of the species of bacteria detected in the middle nasal meatus before and after the therapy. We assessed the differences in the detected bacterial species and in the clinical effect of the therapy among patients with and without allergy as a complication.

The species of bacteria detected were, in decreasing order of frequency, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Moraxella catarrhalis* before therapy and none (60% of the patients), *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* after the therapy.

No specific differences were observed in the species of detected bacteria between patients with and without allergy. Furthermore, there were no apparent signs of bacteria with advanced drug resistance. No apparent differences were observed in the clinical effect of the therapy between patients with and without allergy.

はじめに

マクロライド少量長期投与療法は、14員環マクロライドの慢性気道炎症に対する起炎菌への抗菌作用のみならず、慢性炎症に対する抗炎症作用、免疫調節作用による有効性から、耳鼻咽喉科領域でも成人の慢性副鼻腔炎及び小児副鼻腔炎あるいは滲出性中耳炎に対する薬物療法として高い有効率が報告されている。その反面小児においてのペニシリン耐性肺炎球菌やβ-ラクタマーゼ非産生性 ABPC 軽度耐性インフルエンザ菌などをはじめとする薬剤耐性菌の発生との関連が問題とされている。

小児副鼻腔炎の病態は成人の場合と多少異なる所もあるが、最近の傾向としては細菌感染によるものは減少傾向にある一方でアレルギー性鼻炎を合併しているものあるいはアレルギー性鼻炎が副鼻腔炎発症に直接関わっている可能性のあるものの増加が指摘されている。

今回小児副鼻腔炎に対してマクロライド少量長期投与療法を施行し、治療前後の中鼻道検出菌と薬剤感受性の変化及び臨床効果について検討した。又、アレルギー合併の有無での差異についても検討を加えた。

対象と方法

対象

平成10年11月から14年5月までに東邦大学大森病院耳鼻咽喉科で加療した小児副鼻腔炎患児34例（男児25例、女児9例）で、年齢は3才から14才（平均年齢6.9才）である。急性期の症例は除き、基本的には抗生剤投薬歴のないものとした。投薬歴のあるものは少なくとも一週間休薬期間をおいた。

方法

これらの症例にクラリスロマイシンを5~7.5mg/kg/dayを4~12週間投与し治療前後での鼻内所見の変化及び副鼻腔レントゲン所見の変化で臨床効果を判定した。又、中鼻道の細菌検査を施行し、好気性培養検査と細菌の同

定、院内規定の一般的薬剤感受性検査及びMICを測定した。

全例にアレルギー検査を施行した。

評価方法

・鼻内所見

マクロライド少量長期投与療法開始時と終了時の鼻内所見を比較した。間島ら¹⁾の判定基準に準じて鼻粘膜の発赤、浮腫、鼻汁の量、性状、後鼻漏を各々所見上高度なものからないものまで3から0までの4段階にスコア化し、治療前後のスコアの変化を各項目について以下の基準で効果判定をした。

著効：3→0, 2→0

有効：3→1, 1→0

やや有効：3→2, 2→1

無効：変化なし

悪化：数値上昇

更にその結果に著効4、有効3、やや有効2、無効1、悪化-5とスコアをつけそのスコアを平均して、その平均を以下に従い評価して最終的な鼻内所見の効果判定とした。

著効：3<平均スコア

有効：2<平均スコア≤3

やや有効：1<平均スコア≤2

無効：0<平均スコア≤1

悪化：平均スコア≤0

・副鼻腔レントゲン所見

今回は両側上顎洞、篩骨洞を評価の対象とした。文部省総合班研究の判定基準²⁾に従い各洞を-から+++まで5段階評価し0から4までのスコア化し、治療前後のスコアの変化を各項目について以下の基準で効果判定をした。

著効：4→0, 4→1, 3→0, 2→0

有効：4→2, 3→1, 1→0

やや有効：4→3, 3→2, 2→1

無効：変化なし

悪化：数値上昇

以降、鼻内所見の効果判定と同様に上記結果

に 4 から 5 とスコアをつけ平均スコアを更に評価して著効から悪化とし、最終的な副鼻腔レントゲン所見の効果判定をした。

結 果

・臨床効果

鼻内所見は 34 例中著効 11 例、有効 13 例、やや有効 7 例、無効 2 例、悪化 1 例であり、有効以上は 24 例 (70.6%) であった。

副鼻腔レントゲン所見は著効 22 例、有効 8 例、やや有効 3 例、悪化 1 例であり、有効以上は 30 例 (88.2%) であった。

今回の検討では、小児副鼻腔炎に対して、マクロライド少量長期投与療法の臨床効果は非常に有効であった。

・アレルギー合併について

アレルギー合併例 13 例の鼻内所見の効果は著効 3 例、有効 6 例、やや有効 3 例、悪化 1 例であり、有効以上は 9 例 (69.3%) であった。

副鼻腔レントゲン所見の効果は著効 8 例、有効 3 例、やや有効 1 例、悪化 1 例であり、有効以上は 11 例 (84.6%) であった。

アレルギー非合併例 21 例中の鼻内所見の効果は著効 8 例、有効 7 例、やや有効 4 例、無効 2 例であり、有効以上は 15 例 (71.4%) であった。

副鼻腔レントゲン所見の効果は著効 14 例、有効 5 例、やや有効 2 例であり、有効以上は

19 例 (90.5%) であった。

今回の検討では、アレルギー合併の有無で臨床効果に明らかな差は認められなかった。

・検出菌

マクロライド少量長期投与療法前後の中鼻道細菌検査の結果を示した。(Table 1)

治療前 39 株中主なものはインフルエンザ菌、肺炎球菌で 76% を占めた。

治療後 19 株中インフルエンザ菌、肺炎球菌で 62% を占めた。

アレルギー合併・非合併例のマクロライド少量長期投与療法前後の中鼻道細菌検査の結果を示した。(Table 2)

アレルギー合併例の治療前 15 株中、肺炎球菌、インフルエンザ菌で 65%、治療後 10 株中も同 2 菌種で 70%、アレルギー非合併例の治療前 26 株中も同 2 菌種で 84%、治療後 9 株中も同 2 菌種で 56% を占め、アレルギー合併の有無で主な検出菌種に差は認められなかった。

・肺炎球菌について

肺炎球菌が検出された症例の治療前後の変化について検討した。

治療前に検出された肺炎球菌は 10 株で PSSP 8 株、PISP 2 株であった。

治療後、PSSP のうち 6 株は検出されなくなり、1 株は PSSP のまま、1 株は他菌種へ、PISP 2 株のうち 1 株は検出されなくなり、1 株は PISP のままであった。

Table 1 Detected bacteria in the middle meatus of the nose before and after the long-term low dose of the macrolide antibiotic in humans

	治療 前	後
<i>Hemophilus influenzae</i>	20 株	→ 7 株
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 株	→ 5 株
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3 株	→ 2 株
<i>Streptococcus. aureus</i>	3 株	→ 2 株
その他	3 株	→ 3 株
計	39 株	→ 19 株

Table 2 Detected bacteria in the middle meatus of the nose before and after the long-term low dose of the macrolide antibiotic in patients with or without allergic diseases

	アレルギー合併例		アレルギー非合併例	
	治療 前	後	治療 前	後
<i>H. influenzae</i>	4 株	→ 4 株	16 株	→ 3 株
<i>S. pneumoniae</i>	5 株	→ 3 株	5 株	→ 2 株
<i>M. catarrhalis</i>	3 株	→ 1 株	0 株	→ 1 株
<i>S. aureus</i>	2 株	→ 1 株	1 株	→ 1 株
その他	1 株	→ 1 株	2 株	→ 2 株
計	15 株	→ 10 株	24 株	→ 9 株

・遺伝的検討

治療中経時的に細菌検査が可能で、特にインフルエンザ菌、肺炎球菌、モラキセラ・カタラリスに限り2回以上同一菌種が検出された症例についてパルスフィールドゲル電気泳動法にて遺伝的に解析したが、同一ホストから、同一菌種が複数回検出され、CAMのMIC値が変化し、見かけ上耐性化が進んだ様に見受けられても、DNAパターンが異なり、異なる菌株由来である場合があった。

考 察

今回の検討では、諸家ら³⁻⁸⁾の報告同様小児副鼻腔炎に対してマクロライド少量長期投与療法の臨床効果はアレルギー合併の有無に関わらず、非常に有効であった。

検出菌について、今回の検討では慢性副鼻腔炎の代表的起炎菌となりうる病原菌のインフルエンザ菌、肺炎球菌が高率に検出され、アレルギー合併の有無で菌検出率や菌種に明らかな差は認めなかった。小児の場合成人と比較してアレルギーが合併していても副鼻腔炎の原因として感染性の要素が強い事が示唆された。

治療前にMICから見て14員環マクロライド剤に耐性であったり、治療終了時に十分病原菌となる菌種が検出しているにもかかわらず臨床効果が高かったのは14員環マクロライド剤の抗菌作用のみならず慢性炎症そのものに対する抗炎症作用、免疫調節作用によると推測された。

肺炎球菌について今回の検討ではPSSPからPISP、PRSPに、またはPISPからPRSPに変化した症例は認められず、また、他の各種抗菌薬に対しても感受性検査とMIC値測定したが、耐性化が進んだと推察される菌株は認められなかった。

マクロライド少量長期投与がPISP、PRSP及び多剤耐性化の発生に関与している結果は得られなかった。飯野ら^{9,10)}も同様の結果を報告

し、マクロライド系薬剤及び多剤耐性化のメカニズム解明には遺伝子レベルでの解析が必要と思われる事を述べている。

今回、薬剤耐性化について更に検討するため、治療中経時的にインフルエンザ菌、肺炎球菌、モラキセラ・カタラリスに限り2回以上同一菌種が検出された症例についてパルスフィールドゲル電気泳動法にて遺伝的に解析した。同一ホストから同一菌種が複数回検出されてもDNAパターンが異なり、異なる菌株由来である場合があった。この事はMIC値の上昇で見かけ上耐性化が進んだ様にとらえられても、一概にはそう言えない事が示唆された。

引き続き症例数を増やし、また更に耐性化のメカニズムについても検討が必要と思われる。

結 語

マクロライド少量長期投与療法症例で同一ホストから同一菌種が複数回検出されてもDNAパターンが異なり、異なる菌株由来である場合がある。この事はMIC値の上昇で見かけ上耐性化が進んだ様に見受けられても、一概にはそう言えない事が示唆された。

参 考 文 献

- 1) 間島雄一, 板倉康夫: 慢性副鼻腔炎に対する治療効果の他覚的評価について, 日本鼻科学会会誌, : 42~49, 1993
- 2) 後藤敏郎, 浜谷松夫, 岩本彦之丞, 他: 日本の慢性副鼻腔炎の発生と予防(Ⅲ)疫学研究, 日本鼻副鼻腔学会誌 4: 72~76, 1966
- 3) 羽柴基之, 宮本直哉, 木村利男, 他: 慢性副鼻腔炎に対するエリスロマイシン誘導体(クラリスロマイシン)の効果, 日本鼻科学会会誌 31: 269~280, 1993
- 4) 工田昌也矢, 西田 功: 小児副鼻腔炎のCAM少量長期投与療法-カルボシステイン併用療法-, 耳鼻咽喉科臨床学会会誌 88: 825~829, 1995
- 5) 飯野ゆき子, 宮澤哲夫, 石塚洋一: 小児副鼻腔

- 炎に対するマクロライド療法の有効性, 耳鼻咽喉科展望 40 (補 2) : 156~163, 1997
- 6) 室野重之, 古川 侃: 小児副鼻腔炎のクラリスロマイシン療法, 耳鼻咽喉科臨床学会誌 91 : 863~866, 1998
- 7) 宮澤哲夫, 飯野ゆき子, 小川恵弘, 他: 小児副鼻腔炎の粘膜病理とマクロライド療法, THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS vol.51 Suppl. A : 100~102, 1998
- 8) 吉崎智一, 室野重之, 古川 侃: 小児副鼻腔炎に対するマクロライド少量長期投与療法, 日本鼻科学会誌 39 (3) : 29, 2000
- 9) 飯野ゆき子, 宮澤哲夫, 今村祐佳子, 他: マクロライド療法を施行した小児症例における鼻腔細菌叢の変化—特に薬剤耐性について—, THE JAPANESE JOURNAL OF ANTI-BIOTICS Vol.53 Suppl. A : 39~41, 2000
- 10) 飯野ゆき子, 宮澤哲夫, 佐々木祐佳子, 他: マクロライド療法を施行した小児症例における鼻腔細菌叢の変化—第 2 報—, THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS Vol.54 Suppl. A : 10~11, 2001

連絡先: 瀧田 留美

〒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

TEL 03-3762-4151