

小児重症急性中耳炎症例に対する アモキシシリン増量投与法の検討

—— 3歳から6歳児における検討 ——

富山道夫

とみやま医院

Efficacy of a High Dose Amoxicillin in Children with Severe Acute Otitis Media —— A Study in Children Aged 3-6 Years ——

Michio TOMIYAMA

Department of Otolaryngology, Tomiyama Clinic

Amoxicillin (AMPC) was administered at a high dose (60 mg/kg/day) for 7 days to 51 children, 3-6 years of age with severe acute otitis media, and a history of acute otitis media. The results obtained were as follows:

1. With the exception of 1 patient in whom the AMPC treatment was discontinued due to drug induced eruption, 50 patients were subjected to the evaluation of efficacy of AMPC.
2. A high efficacy of AMPC was observed, with the improvement rate in the subjective symptoms and objective findings being 90-98% and the efficacy rate being 90%.
3. The efficacy rate was slightly lower at 81% in children from whom *S. pneumoniae* was isolated, as compared with 89% in children from whom *H. influenzae* was isolated.
4. Of the 21 patients from whom *S. pneumoniae* was isolated, AMPC was slightly effective in 3 patients from whom PSSP was isolated and was not effective in 1 patient from whom PRSP was isolated. The 3 patients from whom PSSP was isolated were those with persistent sticky nasal discharge during AMPC treatment because they received no laryngological treatment due to difficulty in visiting the clinic, despite the finding of sticky nasal discharge that was accompanied with sinusitis paranasalis.
5. Of the 9 patients from whom *H. influenzae* was isolated, only 2 patients were infected with BLNAR *H. influenzae*. Therefore, the relationship between drug-susceptible *H. influenzae* and clinical efficacy of AMPC must be studied in a larger number of cases in the future.

6. With respect to adverse drug reactions, diarrhea was observed in 14% and drug induced eruption was observed in 2% of the patients. The occurrence rate of diarrhea observed was slightly lower compared with that reported for children 2 years old or younger.
7. Based on the results of the present study, the high dose of AMPC (60 mg/kg/day) appeared to be almost effective in children 3-6 years of age with severe acute otitis media. However, otitis media might spread among children with persisting laryngological infection, even if a susceptible bacterial strain is isolated from their ear discharge. It was therefore concluded that a proper laryngological treatment is necessary in such cases.

はじめに

近年急性中耳炎の主な起炎菌である *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の耐性化¹⁾に伴い, 小児重症急性中耳炎症例では amoxicillin (AMPC) を常用量より増量して投与方法が推奨されている²⁾. 2003年に耐性菌の分離率が高い2歳以下^{3,4)}の重症急性中耳炎症例に対するAMPC増量投与方法の有用性を報告した⁵⁾が, 3歳から6歳児も比較的 penicillin intermediately resistant *S. pneumoniae* (PISP), penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) (以下 PISP と PRSP を総称して drug resistant *S. pneumoniae*: DRSP⁶⁾) や β -lactamase negative ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR) が検出されやすい年齢層であり^{3,4)}, 耐性菌を念頭においた治療が必要である. 今回は3歳から6歳児の重症急性中耳炎症例を対象として, AMPC増量投与方法の有用性を検討したので報告する.

対 象

2001年2月から8月までに当院を受診した3歳から6歳児の急性中耳炎症例のうち, 急性中耳炎の既往がある症例, 高度の鼓膜の発赤, 腫脹を認め鼓膜切開術を施行し多量の排膿がみられた症例, ペニシリンアレルギーの既往を持たない症例の3つの条件を満たすすべての症例に

AMPCを使用し, このうち経過を観察しえた51名を対象とした. 対象の年齢, 性別をTable 1に示す. 急性中耳炎の既往は1~11回で平均回数±標準偏差は 2.7 ± 1.3 である.

方 法

1. AMPCの投与方法

AMPCの投与量に関して, 山中のガイドライン²⁾によると重症急性中耳炎ではAMPC 60~80mg/kg/dayと設定されているが, 今回は60mg/kg/day(分3)とし投与期間は7日間とした.

2. 併用薬剤

急性中耳炎の主な起炎菌である *S. pneumoniae*, *H. influenzae*¹⁾に抗菌力を持つ cefmenoxime (CMX)⁷⁾を点耳液として併用した. またAMPCの増量投与に伴う下痢を予防する目的で, ビオフェルミンR散[®] (0.1g/kg/day)を使用した. ステロイド剤の併用は行わないこと

Table 1 Sex and age distribution

Age	M	F	Total (%)
3	2	2	4 (8)
4	12	4	16 (31)
5	8	7	15 (30)
6	13	3	16 (31)
Total (%)	35 (69)	16 (31)	51

としたが、消炎剤や AMPC 投与後 2 日以内の解熱・鎮痛剤の使用は可とした。

3. 局所処置

耳漏、鼻汁の吸引などの局所処置は可とした。

4. 臨床効果判定

馬場の基準⁸⁾を参考として、以下に示す効果判定を行った。両側性中耳炎の場合は重症側を対象とし、重症度が左右同等の場合は右側を対象とした。

1) 自覚症状、他覚所見の改善率

まず投与前、投与後 7 日目の自覚症状（耳痛、発熱）、他覚所見（鼓膜の発赤、中耳分泌物量）を耳痛：高度(3)、中等度(2)、軽度(1)、なし(0)、発熱：39°C以上(3)、38~38.9°C(2)、37~37.9°C(1)、36.9°C以下(0)、鼓膜の発赤：高度(3)、中等度(2)、軽度(1)、なし(0)、中耳分泌物量：多量(3)、中等量(2)、少量(1)、なし(0)とスコア化した。次にこのスコアの推移により改善度を消失(3→0, 2→0, 1→0)、改善(3→1, 3→2, 2→1)、不変(3→3, 2→2, 1→1)、悪化(2→3, 1→2, 1→3, 0→1, 0→2, 0→3)の4段階で判定し、改善率(消失+改善/有効性評価症例)を求めた。

2) 有効率

投与前と投与後 7 日目における観察項目のスコアの差をとり、耳痛+発熱+鼓膜の発赤/有症状項目数+中耳分泌物の式により改善点を算出した。この改善点により4点以上を著効、3点以上4点未満を有効、1点以上3点未満をやや有効、1点未満を無効と判定し、有効率(著効+有効/有効性評価症例)を求めた。

5. 細菌学的検討

1) 検体の取り扱い

鼓膜切開術により得られた中耳分泌物をシードスワブ 2 号(栄研)に添付の綿棒で採取し、江東微生物研究所に送付した。検出菌の分離同定および薬剤感受性試験を実施した。

2) 薬剤感受性試験

耳漏分離菌のうち、*S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*を急性中耳炎の起炎菌として取り扱い⁹⁾、分離菌と臨床効果との関係を検討した。薬剤感受性試験は、日本化学療法学会標準法⁹⁾に従い微量希釈法で Minimum inhibitory concentration (MIC)を測定した。*S. pneumoniae*は penicillin G (PCG), *H. influenzae*は ampicillin (ABPC)に対する薬剤感受性試験を行った。*H. influenzae*についてはニトロセフィン法にて β -lactamase の産生能を測定した。PCG に対する MIC が $0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の株を Penicillin susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), $0.125\sim 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ の株を PISP, $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株を PRSP¹⁾, *H. influenzae*のうち ABPC に対する MIC が $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株を ABPC 耐性 *H. influenzae*とし、このうち β -lactamase が陰性の株を BLNAR として取り扱った¹⁾。

結 果

1. 臨床効果

51名の対象のうち、薬疹のため AMPC を中止した1名を除いた50名を有効性評価対象症例とした。

1) 自覚症状、他覚所見の改善率

改善率はいずれも90%以上と高い改善率を示した(Table 2)。耳痛、発熱が不変の1名は PRSP 検出例で、AMPC を3日間投与後も38度代の発熱が続いたため、AMPC を中止した。その後 PRSP に抗菌力を持つ cefditoren (CDTR)¹⁰⁾と ceftriaxon (CTRX)²⁾を併用し、耳痛、発熱は消失した。

2) 有効率

著効40名、有効5名で有効率は90%であった(Table 3)。

Table 2 Improvement rates of subjective symptoms and objective findings

	Test item	No. of cases (%)					Improvement rate (%)*
		No. of cases examined for drug efficacy (break down)	Bacterial eradication	Improved	Unchanged	Aggravated	
Subjective symptoms	Earache	50 (Severe 50)	49 (98)		1 (2)		49/50 (98)
	Fever	38 ($\geq 39^{\circ}\text{C}$ 4, 38-38.9 $^{\circ}\text{C}$ 19, 37-37.9 $^{\circ}\text{C}$ 15)	37 (97)		1 (3)		37/38 (97)
Objective findings	Tympanic membrane redness	50 (Severe 50)	33 (66)	16 (32)	1 (2)		49/50 (98)
	Ear discharge volume	50 (Large 50)	25 (50)	20 (40)	5 (10)		45/50 (90)

* Improvement rate (%)*=Bacterial eradication+Improved / No. of cases evaluated for efficacy $\times 100$

Table 3 Clinical efficacy of AMPC

	No. of cases (%)	Average improvement point
Markedly effective	40 (80)	5.3 \pm 0.6
Effective	5 (10)	3.2 \pm 0.1
Slightly effective	4 (8)	2.3 \pm 0.1
Not effective	1 (2)	0 \pm 0
Total	50	
Efficacy rate (%)*	45/50 (90)	

* Efficacy rate (%)=(Markedly effective+effective) / Total No. of cases $\times 100$

2. 細菌学的検討

耳漏より起炎菌が検出された症例 37 名中 33 名 (89%) は単独菌感染例で、分離菌別臨床効果はいずれも 80%以上であった (Table 4)。S. pneumoniae と H. influenzae が単独で検出された症例の薬剤感受性と臨床効果の関係を Table 5 に示した。S. pneumoniae 検出例 21 名の内訳は PSSP 13 名 (62%)、DRSP 8 名 (38%) であった。有効以上の症例は、PSSP 検出例 13 名中 10 名 (77%)、DRSP 検出例 8 名中 7 名 (88%) と DRSP 検出例で高い有効率を示した。PSSP 検出例でやや有効であった 3 名は副鼻腔炎に伴う多量の粘膿性鼻汁を認め、鼻汁よりも PSSP が検出された。鼻汁吸引な

どの鼻咽腔治療が必要な所見であったが、家族が通院困難を訴えたため AMPC 投与中は適切な治療を行うことができず、粘膿性鼻汁が持続した。AMPC 終了後薬剤を S. pneumoniae に抗菌力を持つ CDTR¹⁰⁾ に変更するとともに、毎日の通院を強く説得し、連日鼻咽腔治療を行うことにより鼓膜所見、鼻内所見が改善した。H. influenzae 検出例では、BLNAR が 9 名中 2 名 (22%) に検出され、そのうち 1 名はやや有効であった。

3. 副作用

副作用の評価対象症例は 51 名で、下痢を 7 名 (14%)、薬疹 1 名 (2%) 認めた (Table 6)。中等度の下痢 6 名はアドソルビン[®]、タンナルビン[®]の併用を要した症例である。薬疹 1 名は AMPC 投与初日に生じており、AMPC を中止した。

考 察

近年の小児急性中耳炎に対する治療として、2002 年に AMPC を中心としたガイドラインが山中らにより提唱されている²⁾。2003 年に富山はこのガイドラインによる治療の有効性、安全

Table 4 Clinical efficacy of AMPC by bacterial isolate

Isolation	Bacterial species	No. of cases (%)				Efficacy rate (%)*
		Markedly effective	Effective	Slightly effective	Not effective	
Single species	<i>S. pneumoniae</i>	16 (76)	1 (5)	3 (14)	1 (5)	17/21 (81)
	<i>S. pyogenes</i>	2 (100)				2/ 2 (100)
	<i>H. influenzae</i>	7 (78)	1 (11)	1 (11)		8/ 9 (89)
	<i>M. catarrhalis</i>	1 (100)				1/ 1 (100)
	Total	26 (79)	2 (6)	4 (12)	1 (3)	28/33 (85)
Multiple species	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	3 (100)				3/ 3 (100)
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1 (100)				1/ 1 (100)
	Total	4 (100)				4/ 4 (100)

* Efficacy rate (%) = (Markedly effective + effective) / Total No. of cases × 100

Table 5 Clinical efficacy of AMPC against *S. pneumoniae* and *H. influenzae*

Bacterial species	Drug susceptibility	No. of cases (%)				Efficacy rate (%)*
		Markedly effective	Effective	Slightly effective	Not effective	
<i>S. pneumoniae</i>	MIC of PCG (μg/ml)					
	≤0.06	10 (77)		3 (23)		10/13 (77)
	0.125	4 (100)				4/ 4 (100)
	1	1 (50)	1 (50)			2/ 2 (100)
	2	1 (50)			1 (50)	1/ 2 (50)
	Total	16 (76)	1 (5)	3 (14)	1 (5)	17/21 (81)
<i>H. influenzae</i>	MIC of ABPC (μg/ml)					
	≤0.5	6 (86)	1 (14)			7/ 7 (100)
	2	1 (100)				1/ 1 (100)
	4			1 (100)		0/ 1 (0)
	Total	7 (78)	1 (11)	1 (11)		8/ 9 (89)

* Efficacy rate (%) = (Markedly effective + effective) / Total No. of cases × 100

Table 6 Side effect

	No. of patients	Total (%)
Diarrhea	moderate, 3; mild, 4	7 (14)
Drug eruption	1	1 (2)
Total (%)		8 (16)

性を検証する目的で、耐性菌の分離率が高い2歳以下^{3,4)}の重症急性中耳炎症例に対するAMPC増量投与方法の有用性を報告した⁵⁾。今回はこの報告に引き続いて、3歳から6歳児の重症急性中耳炎症例に対するAMPC増量投与方法の有用性を検討したものである。

DRSP, BLNARの分離率は2歳以下で高いことが報告されている^{3,4)}が、3歳から6歳児も7歳以上の症例と比較すると比較的耐性菌が検出されやすい年齢層^{3,4)}であり、この年齢層の重症急性中耳炎症例に対するAMPC増量投与方法の有用性を検証する必要があると考え、今回の検討を行った。

小児重症急性中耳炎に対するAMPCの投与量は、山中らのガイドライン²⁾では60~80mg/kg/dayと設定されており、2歳以下における検討では70mg/kg/dayで投与し83%の有効率を得た⁵⁾。3歳から6歳児は2歳以下より耐

性菌の分離率が低く^{3,4)}、ガイドラインで設定されている最低用量の60mg/kg/dayとした。投与期間について、馬場の基準⁹⁾では抗生物質投与後7日目に臨床効果判定を行う関係で7日間とした。

併用薬剤として、急性中耳炎の主な起炎菌である *S. pneumoniae*, *H. influenzae*¹⁾に抗菌力を持つCMX⁷⁾点耳液を投与した。本来抗生物質の有効性を検討するにあたり他の抗生物質の使用は禁止する必要があるが、今回対象としたのは重症急性中耳炎症例で、難治化し経過によっては入院を要する可能性も考えられる症例であるため、CMX点耳液を併用した。

臨床効果判定について、馬場の基準⁹⁾で観察項目を耳痛、耳閉感、鼓膜の発赤、中耳分泌物としているが、今回は小児が対象であり、耳閉感に代わり発熱を観察した。

臨床効果は、自覚症状、他覚所見の改善率90~98%、有効率90%と高い有効性が確認された。2歳以下における検討では有効率83%⁵⁾であり、今回は若干高い有効率を示した。これはAMPC増量投与法の有効性が低いBLNAR検出例が2歳以下における検討では30名中5名(17%)⁵⁾であったのに対し、今回は50名中2名(4%)と少数であったこと、3歳から6歳児では *S. pneumoniae*, *H. influenzae* に対する免疫応答が徐々に上昇してくる¹¹⁾ことが関与しているものと考えられる。

分離菌別臨床効果で *S. pneumoniae* 検出例21名の薬剤感受性と臨床効果の関係は、DRSP検出例8名中有効以上の症例が7名(88%)あり、2歳以下における検討⁵⁾と同様にDRSP検出例に対するAMPC増量投与法の有効性が確認された。PCGに対するMICが1 μ g/mL以上の比較的耐性度の高いDRSPが4名検出されたが、無効例は1名のみであった。AMPC75mg/kg/day投与により中耳貯留液中濃度を投与後4時間後も1 μ g/mL以上を維持できる¹²⁾が、3歳から6歳児は *S. pneumoniae* に

対する免疫応答が上昇してくる年齢層¹¹⁾であり、AMPC60mg/kg/day投与でPCGに対するMICが1~2 μ g/mLのDRSPを除菌しうる可能性が示された。一方PSSP検出例13名中やや有効の症例が3名(23%)みられた。この3名は副鼻腔炎に伴う多量のPSSPによる粘膿性鼻汁を認め、連日の鼻咽腔治療が必要な所見であった。しかし家族が通院困難を訴えたため、AMPC投与中は適切な治療を行うことができず、粘膿性鼻汁が持続し中耳炎の遷延化につながった症例である。PSSPによる副鼻腔炎にAMPCが無効であったのは、鼻腔に多量の粘膿性鼻汁が充満し副鼻腔の膿が排出されない状態であったためと考えられる。AMPC終了後連日鼻咽腔治療を行うことにより鼓膜所見、鼻内所見が改善したが、中耳より感受性菌が検出されても鼻副鼻腔の感染が持続する場合は、中耳炎の遷延化につながる可能性があり注意を要する。連日の鼻咽腔治療に関し、2歳以下の症例では比較的家族の協力が得られた⁵⁾が、3歳から6歳児では就労している母親がほとんどで連日の通院は困難な症例が多かった。小児急性中耳炎の治療にあたり多量の粘膿性鼻汁を認める場合は、鼻咽腔治療を施行しないと結果的に治療が長期化する可能性があることを説明し、通院に関して家族の協力を得る必要があると考えている。*H. influenzae* 検出例9名の薬剤感受性と臨床効果の関係は、BLNAR検出例2名中1名がやや有効であった。2歳以下における検討では、BLNAR検出例でAMPC増量投与法の有効性が低い傾向を認めた⁵⁾が、今回はBLNAR検出例が少数であり3歳から6歳児における *H. influenzae* 検出例の薬剤感受性と臨床効果の関係は、今後症例数を増やし検討する必要があると思われる。

副作用では下痢を14%認めた。2歳以下における検討では34%⁵⁾であり、今回は低い出現頻度であった。神吉ら¹³⁾が報告しているように、年少児ほど腸内細菌叢が不安定で抗生物質の影

響を受けやすい傾向があると考えられる。

今回の検討により3歳から6歳児の重症急性中耳炎症例に対するAMPC増量投与法は概ね有用であると考えられたが、治療にあたり鼻副鼻腔の所見には常に注意を払い、特に多量の粘膿性鼻汁を認めた場合は適切な鼻咽腔治療を行う必要があることを強調したい。

ま と め

急性中耳炎の既往がある3歳から6歳児の重症急性中耳炎症例51名を対象として、AMPCの増量投与(60mg/kg/day)を7日間行い以下の結果を得た。

1. 51名の対象のうち薬疹のためAMPCを中止した1名を除いた50名を有効性評価対象症例とした。
2. 自覚症状、他覚所見の改善率は90~98%、有効率は90%と高い有効性が確認された。
3. 耳漏より起炎菌が検出された症例37名中33名(89%)は単独菌感染例で、分離菌別臨床効果はいずれも80%以上であった。
4. *S. pneumoniae* 検出例21名の内訳はPSSP 13名(62%)、DRSP 8名(38%)であった。DRSP検出例8名中有効以上の症例は7名(88%)で、DRSP検出例に対するAMPC増量投与法の有効性が確認された。一方PSSP検出例13名中やや有効の症例が3名(23%)みられた。この3名は副鼻腔炎に伴う多量の粘膿性鼻汁を認め、鼻汁よりもPSSPが検出された。鼻汁吸引などの鼻咽腔治療が必要と考えられたが、家族が通院困難を訴えたため適切な治療を行うことができず、粘膿性鼻汁が持続し中耳炎の遷延化につながった症例であった。
5. *H. influenzae* 検出例9名中BLNAR検出例は2名と少なく、*H. influenzae* の薬剤感受性と臨床効果の関係は、今後症例数を増やし検討する必要があると思われた。
6. 副作用は下痢7名(14%)、薬疹1名(2%)

で、2歳以下の症例と比較し下痢の出現頻度が少ない傾向を認めた。

7. 今回の検討により3歳から6歳児の重症急性中耳炎に対するAMPC増量投与法は概ね有用であると考えられたが、中耳より感受性菌が検出されても、鼻副鼻腔の感染が持続する場合は、中耳炎の遷延化につながる可能性があることが示された。急性中耳炎の治療にあたり鼻副鼻腔の所見には常に注意を払い、特に多量の粘膿性鼻汁を認めた場合は適切な鼻咽腔治療を行う必要があると思われた。

参 考 文 献

- 1) 馬場駿吉, 高坂知節, 市川銀一郎, 他: 第2回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. 日耳鼻感染症研会誌 18: 48-63, 2000.
- 2) 保富宗城, 山中 昇: 急性中耳炎の重症度分類と治療指針. 日耳鼻感染症研会誌 20: 136-139, 2002.
- 3) 生方公子: 肺炎球菌検出例の背景. 改訂ペニシリン耐性肺炎球菌. 紺野昌俊, 生方公子編, 株式会社協和企画通信; 1999: 53-63頁.
- 4) 関 秀俊, 小泉昌一: 臨床分離のインフルエンザ菌について. Jap J Antibiotics 1999; 52: 57-60.
- 5) 富山道夫: 乳幼児急性中耳炎症例に対するAMPC増量投与法の検討. 日耳鼻感染症研会誌 21: 48-56, 2003.
- 6) 杉田麟也: 小児急性中耳炎検出菌と薬剤感受性——耐性肺炎球菌を中心に——. JOHNS 13: 1139-1145, 1997.
- 7) 鈴木賢二, 米倉 新, 森 淳, 他: 鼻腔由来検出菌から見た鼻ネブライザー液の選択. 耳展 44: 28-32, 2001.
- 8) 馬場駿吉, 征矢野薫, 森 慶人, 他: 化膿性中耳炎に対するRoxithromycinとMidecamycin acetateの薬効比較試験. 耳鼻 35: 314-340, 1989.

- 9) 日本化学療法学会:最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29 : 76-79, 1981.
- 10) 富山道夫: 小児急性中耳炎に対する cefditoren-pivoxil の細菌学的検討. *Ther. Res.* 19 : 1284-1291, 1998.
- 11) 寒川高男, 山中 昇: 肺炎球菌に対する免疫応答. 変貌する急性中耳炎——ペニシリン耐性肺炎球菌性中耳炎の現状と対策——. 山中 昇編, 金原出版: 118-130, 2000.
- 12) Dowell S., Bulter JC., Giebink GS., et al: Acute otitis media: management and surveillance in era of pneumococcal resistance—a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 18 : 1-9, 1999.
- 13) 神吉耕三, 宮地良和, 岡野裕二, 他: 小児におけるセフォペラゾンの腸内細菌叢へ及ぼす影響と下痢発症頻度. *感染症誌* 61 : 1257-1263, 1987.

質 疑 応 答

質問 杉田麟也 (杉田耳鼻咽喉科)

- 1) AMPC 増量投与は大変に有効である. 分2投与をするとより有効, 保育所での投与の必要性がない.
- 2) オージェメンチンと AMPC を併用すると耳漏に $5\mu\text{g/ml}$ 移行して有効.

応答 富山道夫 (富山医院)

ペニシリンは分2投与で良好な体内動態が得られるが, 投薬性, 下痢の副作用の問題があり当院では分3投与としている.

連絡先: 富山 道夫

〒950-3313

豊栄市太田 5594-3

とみやま医院

TEL 025-388-8733