

## BLPACR による難治性中耳炎症例

工藤 典代 有本 友季子

千葉県こども病院耳鼻咽喉科

### Refractory Cases of Acute Otitis Media in Infants Caused by $\beta$ -lactamase Positive Clavulanic Acid Resistant *Haemophilus influenzae* (BLPACR)

Fumiyo KUDO, Yukiko ARIMOTO

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

Two cases of refractory acute otitis media caused by BLPACR were reported.

One was a boy of one year and ten months and another was a girl of one year and one month, who were referred to us as intractable cases by a pediatrician and an otorhinolaryngologist. One had been intravenously treated with leucomycin for bronchitis before he visited us and another with CVA/AMPC for refractory otitis media. In our institution BLPACR was detected from their middle ear fluid obtained by myringotomy. In hospital they were intravenously treated with Ceftriaxone (CTRX: 70mg/kg/d) and dexamethazone (Decadron® 2mg), also with myringotomy and drainage.

However, those were not effective. So after myringotomy the tympanic cavity was irrigated and middle ear tube was inserted, through which Rinderon solution was infused into the cavity. That successfully affected a cure.

#### はじめに

中耳炎の起炎菌であるインフルエンザ菌のなかで、 $\beta$ -lactamase 非産生の ABPC 耐性菌 ( $\beta$ -lactamase negative ampicillin resistant ;BLNAR) が急速に増加している<sup>1)</sup>。さらに BLNAR が  $\beta$ -lactamase を産生するようになりクラバン酸にも耐性のインフルエンザ菌 ( $\beta$ -lactamase positive ampicillin/clavulanic acid resistant ; BLPACR) が分離されてきている<sup>2)</sup>。BLPACR とよばれる新しいタイプの CVA/AMPC 耐性のインフルエンザ菌を、当院では 2001 年にはじめて 1 株分離でき、2002 年には 5 株分離できた。耳鼻咽喉科では 2 例に

BLPACR による難治性中耳炎を経験し治療に難渋したので、治療経過を報告する。

#### 症 例

症例 1：入院時 1 歳 8 ヶ月男児（身長 79.6 cm, 体重 10.55kg）

主訴：中耳炎の遷延

既往歴：1 歳 0 ヶ月で育児休暇明けから集団保育。その後気管支炎や中耳炎を反復。小児科に数回の入院歴、中耳炎で耳鼻咽喉科にも数回入院歴あり。1 歳 2 ヶ月時、鼓膜チューブ留置術を受け 1 歳 6 ヶ月に自然脱落。

現病歴：2002 年 12 月、マイコプラズマ肺炎

で小児科に入院し、ロイコマイシンの静注を受けていた。両側急性中耳炎があり、近医耳鼻咽喉科医院で鼓膜切開とタリビッド点耳薬<sup>®</sup>による治療を受けていたが、遷延し治癒しないため治療目的に12月13日当科を受診。

**初診時所見：**体温 37.3℃。両側鼓膜発赤・腫脹高度。

**細菌検査結果：**鼓膜切開時の中耳液の塗抹標本からインフルエンザ菌の疑いあり。微量液体希釈法による感受性検査で BLPACR と判明した。薬剤感受性結果を Table 1 に示した。

**血液検査結果：**入院時 WBC 14600, RBC 437 万, HCT 32.8, CRP 0.5mg/cc, 肝機能異常なし。IgG 1127mg/dl, G2 56.6mg/dl (2002年5月28日)

**経過：**初診時に鼓膜切開施行。入院の上 ampicillin (ABPC) 1.5g/日 (体重 1kg あたり 142mg) を分3にて静脈内投与したが、耳漏は減少しなかった。12月17日、感受性検査から BLPACR と判明し、CTRX の MIC が 0.03 μg/ml と判明したため CTRX を 750mg/日 (71.4mg/kg/d) に変更した。さらに dexamethazone (デカドロン<sup>®</sup> 2mg の静注を3日間、続けて 1mg を2日間投与した。それでもなお中耳炎が治癒しないため、鼓膜切開後鼓室洗浄を行ったのち、鼓膜チューブ留置を行い、2日後には耳漏は消失し退院した。

**症例2：**入院時1歳1ヶ月女児。体重9.3kg

**主訴：**急性中耳炎の治療

**既往歴：**先天性両側高度難聴

**現病歴：**2003年2月中旬、耳痛あり、近医耳鼻咽喉科を受診し急性中耳炎の診断で cefditoren pivoxil (CDTR-PI：メイアクト<sup>®</sup>) の投与を受けた。その後 AMPC/CVA (オーグメンチン<sup>®</sup>) の投与を受けた。それでも中耳炎が治癒せず、2003年3月3日、当科を紹介受診となった。

**初診時所見：**鼓膜高度発赤腫脹あり

Table 1 Susceptibility (MIC: μg/ml) of β-lactamase positive ampicillin clavulanate acid resistance (BLPACR) isolated from middle ear fluid of case 1 and 2 by tympanocentesis to antibiotics

	case 1	case 2
ABPC	>16	>16
CVA	24	24
FRPM	2	>4
CDTR	<0.03	1
MINO	0.25	0.25
CTX	0.06	1
CTRX	0.03	0.5
CAM	8	8
PAPM	1	4
NFLX	<0.06	<0.06
EM	8	8
CP	0.5	0.5

**細菌検査結果：**両側鼓膜切開液の塗抹標本からインフルエンザ菌と推定。微量液体希釈法による感受性検査から BLPACR と判明した。薬剤感受性結果を Table 1 に示した。

**経過：**3月14日、再来時 BLPACR と判明しており、耳漏が停止しないため入院にて治療を行った (Fig. 1)。CTRX の MIC が 0.5 μg/ml であったため、CTRX を 500mg/日 (53.8mg/kg/d) を分2で投与を開始した。中耳炎が改善しないため、3月17日全身麻酔下で鼓膜切開、鼓室洗浄、鼓膜チューブ留置を行い、さらにリンデロン液 0.1%点耳用<sup>®</sup>の鼓室内注入も行った。

さらに CTRX を 600mg/日 (64.5mg/kg/d) に増量し、同時にデカドロン<sup>®</sup> 2mg の静注を2日間行った。19日には中耳粘膜の発赤・腫脹が軽減、耳漏は消失し退院した。

## 考 察

BLNAR は隔壁合成酵素の PBP3 をコードする pbp3 遺伝子上に生じた変異が原因でペニシリン系やカルバペネム系薬よりも PBP3 に親和性を有するセフェム系薬の感受性低下が著しいことが特徴である。現在まで BLNAR による難治性中耳炎の治療に対しても難渋して

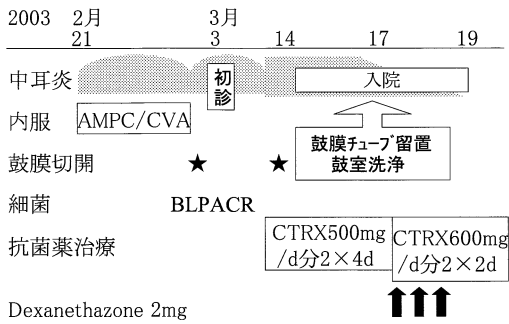


Fig. 1 Clinical course of case 2

おり、いまだ適切と思われる治療の結論には達していない<sup>3,4,5)</sup>。

BLPACRはBLNARがさらにTEM-1型β-lactamaseをも産生するようになった耐性菌と長谷川らは述べている<sup>2)</sup>。BLPACRによる感染症の治療についての報告はまだ例をみないが、BLPACRはβ-lactamase阻害剤のペニシリン系薬剤(SBT/ABPC, CVA/AMPCなど)やセフェム系薬にも耐性化しているため、BLPACRによる中耳炎の治療には難渋するとわれわれは考えていた。

2例に共通することは、複数回に及ぶ鼓膜切開での排膿と、感受性があると思われた抗菌薬(CTR X)の静注、ステロイドの静注では改善をみなかったことである。鼓膜切開後に生理的食塩水で徹底した鼓室洗浄を行い、さらに鼓膜チューブ留置を行ったうえ、リンデロンの鼓室内注入を行い、ようやく耳漏が停止するに致った。このような外科的治療と薬物治療で中耳粘膜の発赤腫脹が急速に軽減し治癒した。抗菌薬はTable 1に示すようにABPC, CVAに対する感受性は著しく低下している。内服薬ではAMPCの増量やCVA/AMPCの追加では効果は期待できず、効果が期待できるとすればCDTRとNFLF(バクシダール<sup>®</sup>)が考えられる。

注射薬でインフルエンザ菌に感受性が良好とされているCTR X(ロセフィン<sup>®</sup>)のMICを

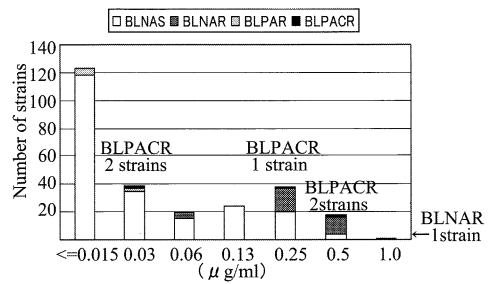


Fig. 2 Susceptibility (MIC: μg/ml) of Haemophilus influenzae (250 strains) isolated to Ceftriaxone in 2002 (BLNAR: MIC to ABPC ≥ 4 μg/ml)

Fig. 2に示した。2002年に得られた250株についての結果である。BLPACRに対するCTR XのMICは0.03 μg/mlが2株、0.25 μg/mlが1株、0.5 μg/mlが2株であった。BLNARに対するCTR XのMICが0.25 μg/ml以上と高いのに対し、BLPACRのなかにはまだCTR Xに感受性のある株が存在している。なお症例1は0.03 μg/ml、症例2は0.5 μg/mlであった。その点からはBLPACRによる感染症の治療にCTR Xの応用が可能な症例があるといえる。

入院前に投与されていた抗菌薬では、症例1はLMの静注、症例2はCDTRのちAMPC/CVAの投与を受けていた。BLPACRの出現に特に症例2は先行投与薬の影響を受けている可能性も否定できない。

今後BLPACRの増加が予想され<sup>6)</sup>、抗菌薬治療がますます複雑化し、困難となることが懸念される。

### ま と め

BLPACRによる1歳児の急性中耳炎で治療に難渋した2例を報告した。先行治療薬に1例はLMの静注、1例はCDTRの後CVA/AMPCの投与を受けていた。2例の鼓膜切開液から得られたBLPACRに対するCTR XのMICはそれぞれ0.03 μg/ml、0.5 μg/mlであっ

た。入院後、CTRX (70mg/kg/d) の静脈内投与、ステロイド静注 (デカドロン® 2mg) を行った。同時に鼓膜切開・排膿を行っても改善せず、鼓膜切開後に鼓室洗浄を行い、鼓膜チューブ留置を行った後、リンデロン液の鼓室内注入を行い、治癒した。

### 参 考 文 献

1) 生方公子, 長谷川恵子, 千葉菜穂子: 化膿性髄膜炎由来・耐性インフルエンザ菌の遺伝子解析—BLNAR と BLPACR—II の fts I 遺伝子について—. 日本細菌学雑誌 58 (1): 92, 2003

2) 長谷川恵子, 千葉菜穂子, 小林玲子, 他: TEM-1 型  $\beta$ -lactamase 産生+PBP 3 変異の耐性インフルエンザ菌 (BLPACR) の薬剤感受性と遺伝

子学的解析. Jpn. J. Chemother 50 supplement-A 194, 2002

3) 小林由実, 工藤典代: BLNAR による難治性中耳炎の 2 症例. 小児耳 21 (2): 42-46, 2000

4) 工藤典代: 再検討が迫られる市中感染症—BLNAR による難治性中耳炎. The Japanese journal of ANTIBIOTICS 54: 102, 2001

5) 工藤典代, 留守卓也: BLNAR による難治性中耳炎について. 日耳鼻感染誌 20 (1): 90-93, 2002

6) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, etc: Differentiation of  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant Haemophilus influenzae from other H. influenzae strain by a disc method. J Infec Chemother 8: 50-58, 2002

### 質 疑 応 答

質問 杉田麟也 (杉田耳鼻咽喉科)

オーグメンチンの多用が原因でしょうか。

応答 工藤典代 (千葉県こども病院)

当院の医療圏は感染症に対する教育が浸透しており、まず、AMPC、次に AMPC の増量、AMPC/CVA 投与を行っている施設が多いようである。

質問 西崎和則 (岡山大)

耐性菌の増加で、急性中耳炎の合併症は増加しているか。

応答 工藤典代 (千葉県こども病院)

中耳炎合併症の急性乳様突起炎は以前と比べ、増加しているように思う。以前は年間に一人程度が最近では 2~3 人の症例がある。

質問 上出洋介 (上出耳鼻咽喉科クリニック)

症例 1 では年齢に比較して体重が低いと思われるが、入院以前に多量の使用があったという可能性はある。

応答 工藤典代 (千葉県こども病院)

難治性中耳炎で入院する児は、体重の少ない小柄な子供が多いです。原因が何かはわからない。

い。

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 FAX 043-292-3815