

乳幼児急性中耳炎における中耳粘膜の病態

上 出 洋 介

かみで耳鼻咽喉科クリニック

Pathological Changes in the Middle Ear Mucosa in Infants with Acute Otitis Media

Yosuke KAMIDE

Kamide E.N.T. Clinic

Objective: Several risk factors for refractory acute otitis media (AOM) have been suggested, including the spread of drug-resistant pathogens and infants' attendance at day care centers. However, not all carriers of drug-resistant pathogens become refractory to therapy, and risk factors inherent in individual infants with refractory AOM should be considered.

One of the purposes of this study was to identify the causative organisms of AOM in the patients attend to my clinic and to assess the prognosis of carriers of drug-resistant pathogens. The second purpose was to inspect the middle ear of patients with severe AOM and otitis-prone patients after myringotomy in order to understand the pathological changes in the middle ear mucosa and evaluate the association between mucosal changes and refractoriness of the disease.

In addition, a new attempt to endoscopic examination of the middle ear space by bloodless laser-assisted myringotomy is reported.

Results: The rate of isolation of antibiotic-resistant *S. pneumoniae* in my clinic was almost as same as the level reported for the entire Japanese population, suggesting that even a local clinic should be aware of the increased prevalence of this risk factor. However, while approximately 40% of the cases became refractory, with adequate treatment resolution was achieved in the other 60%.

The pathological changes in the middle ear mucosa in the acute phase were classified into slightly edematous, moderately edematous, highly edematous, and granulation-like tissue hyperplasia. The degree of pathological changes in the mucosa helps in deciding whether to perform conservative therapy or ear tube surgery in patients with severe AOM or otitis-prone patients.

OtoLAM[®] (OtoScan Laser-Assisted Myringotomy) allowed bloodless myringotomy and was very well suited to the purpose of middle ear inspection.

はじめに

急性中耳炎の難治化の背景には耐性菌の蔓延を含め、乳児、幼児の保育所、託児所への依託などいくつかのリスクファクターが揚げられている。しかし耐性菌保菌者がすべて遷延化を起しているわけではなく、その一部でしかないと考えると社会的、家庭的要因以外に、患者個々の持っている要因、すなわち宿主の免疫機構未熟性や耳管機能の未熟性、さらに感染の現場である中耳の病態に注目せざるを得ない。

しかしながら過去急性中耳炎の急性期とその前後の中耳病態の報告はほとんど無い。今回当院における急性中耳炎起炎菌調査ならびに耐性菌保菌者の治癒の傾向を報告すると共に、中耳炎高度病変や難治性中耳炎の鼓膜切開後の中耳腔内を観察し、中耳粘膜病態を4段階に分類した。

さらにレーザー鼓膜切開法による中耳腔観察という新しい試みについて報告する。

方 法

1. 鼻咽腔培養検査による起炎菌調査：2002年2月から2003年12月までの1年11ヶ月の間に当院を受診した急性中耳炎患児の鼻咽腔培養検査を行った。方法は鼓膜所見確認後鼻腔の吸引処置を行い、鼻咽腔よりスワブ2号(栄研)を用いて検出を行った。
2. 耐性菌保菌者の治癒傾向：2003年1月から2003年12月までの期間で初診時に耐性肺炎球菌が検出された0~2歳の患児のうち、PRSP症例を追跡し、治癒にいたる期間と回復、遷延化傾向調査を行った。
3. 鼓膜切開後の中耳腔観察：高度に増悪した例や遷延化例に対し鼓膜切開を施行し、その後内視鏡を用いて中耳腔内の粘膜病変の程度を観察し、経過を追跡する。
4. otoLAM (OtoScan Laser-Assisted Myringotomy)[®] (日本ルミナス)を用いた新しい試み：本器は内視鏡下に炭酸ガスレーザーによる

鼓膜組織蒸散を目的とするが、従来のデフォーカスビームではなくフォーカスビームによって円状に無炭化蒸散を行うことが可能である。さらにも出血することなく鼓膜切開が可能のため、切開直後に中耳腔が観察できる利点を応用する。

結 果

1. 鼻咽腔培養による起炎菌調査：2002年2月から2003年12月までの当院における急性中耳炎患児の総検出株は394株で、そのうち肺炎球菌、インフルエンザ菌、カタラリス菌がそれぞれは142株(39.0%)、123株(31.2%)、94株(23.9%)であった。2003年の総検出株は755株でそれぞれは241株(31.9%)、253株(33.5%)、169株(22.4%)でそれぞれの占める比率に大きな変化はなかった。その他に *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* などが検出された (Table 1)。

肺炎球菌については2002年では検出された142検体中、耐性肺炎球菌であるPISP (*Penicillin intermediate Streptococcus pneumoniae*) およびPRSP (*Penicillin resistant S. pneumoniae*) がそれぞれ45株、5株で両者の占める割合は35.2%であったものが、2003年には241検体中、110株と48株で両者の占める割合が65.6%と大きく増加していた (Table 2)。

Table 1 Isolates from nasopharynx of children affected with acute otitis media.

	2002年	2003年
施行数	233	408
<i>S.pneumoniae</i>	142	241
<i>H.influenzae</i>	123	253
<i>B.catarrharis</i>	94	169
<i>S.aureus</i> (うちMRSA)	21(8)	34(9)
<i>S.epidermidis</i>	0	3
<i>S.viridans</i>	10	34
α -Strept	0	4
β -Strept	1	7
<i>P.aeruginosa</i>	2	3
others	1	7

表1 鼻咽腔培養検査結果

2. 耐性菌保菌者の治癒傾向：2003年の一年間で耐性肺炎球菌が検出された0~2歳の患児のうち、追跡可能であったPRSP 32名中19名が単発例、散発例で治癒した。反復例が6名、遷延化例が6名であった。したがって耐性肺炎球菌でさらに0~2歳であっても59.3%が治癒することが判明した (Table 3)。また1例の不明を除き、残りの12例に反復、遷延化が見られたものの、これらに対しては換気チューブを挿入し、2例を除いては良好な結果を得ている。この2例はチューブ挿入後も1ヶ月以上耳漏が続いた。

Table 2 Ratio of penicillin resistant Streptococcus pneumoniae

	2002年	2003年
総検出数	142	241
PSSP	92	83
PISP	45	110
PRSP	5	48
耐性菌数	50	158
耐性菌比率(%)	35.2%	65.6%

Table 3 Prognosis of children from 0 to 2 year old affected with drug resistant S.pneumoniae

PRSP検出患児 (32名) 0歳 10名 1歳 16名 2歳 6名

病期分類	人数	平均治癒期間	治 癒 内 容			
Stage1	3 (名)	15.0日	単発3例			
Stage2	3 (名)	14.0日	単発3例			
Stage3	9 (名)	18.6日	単発5例		反復2例	遷延1例
Stage4	13 (名)	16.8日	単発3例	散発4例	反復3例	遷延3例 (チューブ3例)
Stage5	4 (名)	33.0日	単発1例	散発0例	反復1例	遷延2例 (チューブ1例)
			単発・散発例合計19例		反復・遷延例合計12例	

3. 鼓膜切開後の中耳腔観察

症例1：10ヶ月，男児。右耳漏を主訴に受診した。体温 (38.0度)，初診時鼓膜所見は筆者が提唱しているステージ分類のステージ5¹⁾であった。患児の姉が難治性中耳炎で換気チューブを挿入しているため，長期化を懸念し直ちに鼓膜切開を行い，内視鏡で中耳を観察した。しかし粘膜浮腫は軽度で，耳管鼓室方向の骨梁が明瞭であったためそのまま保存的治療を続けた結果治癒した。鼻咽腔検出菌はPSSP, Haemophilus influenzaeであった (Fig. 1)。

症例2：1歳4ヶ月，男児。反復性中耳炎の急性期に受診した。急性期消褪後もPMEE (Persistent middle ear effusion：遷延性中耳貯留液)²⁾が認められたため鼓膜切開を施行した。中耳腔は切開後2日目に確認した。粘膜は中等度浮腫が見られ，耳管鼓室口も半分ほど塞がれていた。骨梁も少しわかる程度にはなっており，経過を見ていたところ，粘膜浮腫が改善してきた (Fig. 2)。鼻咽腔検出菌はH. influenzae, PISPであった。

症例3：10ヶ月，男児。小児科で急性中耳炎として治療するも改善せず，食思不振，体温 (37.1度)，不機嫌で当院を紹介された。膿性鼻汁多量で，涕泣あり。両耳共に高度に増悪しており，外耳道が大きく腫脹し，鼓膜が著しく膨隆していた。鼓膜所見は病期分類ステージ5で，保存的治療では改善が見込まれないため直ちに鼓膜切開を施行した。当日は出血と耳漏が強かったため，翌々日中耳を観察したところ粘

膜は強い浮腫状態で，中耳腔をほぼ占拠した状態であった。小児科医ですでにAmoxicillin 60 mg/日を三日間投与していたが増悪し，CFPN-PIに変更するも改善なく，初期治療の不成功例の重症例と考え三日間のCTR-Xの静注，その後セフトロキシムピボキシル (CDTR-PI) の倍量投与を5日間行った。検出菌はPRSPであった。連日内視鏡を用いて観察したが，中耳腔の改善が見られないため換気チューブを挿入した。その結果チューブ挿入後2週間で病態は安定化した (Fig. 3)。鼻咽腔検出菌

は PRSP であった。

4. otoLAM を用いた新しい試み

症例 4 : 3 歳, 男児. 反復性中耳炎の急性期に受診した. 急性期消褪後 2 週目にも貯留液が認められるためレーザー鼓膜切開を施行した. 中耳腔を従来の鼓膜切開法を用いた場合には, 出血と耳漏のために中耳腔を観察するのは容易なことではない. 本器はフォーカスビームによって円状に無炭化蒸散できることで, 術直後の中耳腔観察が容易である. レーザー照射は直径 2.00mm, 出力 20W に設定して行った. 照射直後の穿孔部から内視鏡観察すると, 急性期消褪後 2 週間にもかかわらず, 中耳粘膜が肉芽様に増生し, 耳管鼓室口を塞いでいるのが観察された. 1 週間後にも穿孔は丸く遺残しており, 同部位より観察すると粘膜浮腫は依然残っていた (Fig. 4).

考 察

1. 急性中耳炎起炎菌動向調査 : 第 3 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 (2003 年 1 月から 5 月) の結果報告によれば³⁾, 急性中耳炎の耳材料採取例 241 株中 *H. influenzae* (69.4%), *S. pneumoniae* (24.1%), *M. catarrhalis* (7.1%) であった. 中でも耐性菌の増加が懸念されている肺炎球菌は NCCLS 基準によって分類された場合, 第 1 回サーベイランスでは PISP (36.1%), PRSP (14.3%) で耐性菌比率は 50.4% であった. 第 2 回サーベイランスでは PISP (29.1%), PRSP (21.8%) と耐性菌比率は 50.9% であった. 第 3 回サーベイランスでは PISP (39.7%), PRSP (19.9%) と耐性菌比率は 59.6% で全国レベルで増加していた. 特に年令が 5 歳以下であれば耐性菌の割合は 77.8% であった.

個人施設の報告によると, 宇野の 1998 年の報告 (耳材料採取例) では耐性菌が 61.4% であったものが 1999 年報告⁴⁾では PISP (49.4%),

PRSP (53.6%) で計 65.0% に上昇していた. また居住環境や地域差が耐性菌の比率に影響していた.

富山の報告 (耳材料採取例)⁵⁾では 0~2 歳では 10 例の肺炎球菌中 3 例が PISP であった. 3~6 歳では 21 例中 8 例が DRSP (*Drug resistant S. pneumoniae*) であり耐性菌比率はサーベイランスほどには高くはなかった.

今回当院の 2002 年では肺炎球菌の耐性菌比率が 35.2% であったものが, 翌年の 1 年間で 65.6% に急激に上昇した. この理由については第一義的にはやはり耐性菌の頻度自体が増加したことが考えられるが, 宇野はその報告の中で指摘しているように地域格差があることから, 推論として受診者数の増加と施行数の増加によって地域的な偏りが是正され, 患者数の増加に伴う広域での調査結果を得たのではないかと考えている.

いずれにせよ, 診療所のレベルでも耐性菌比率が全国の大学病院, 基幹病院と同じ程度に上昇していることは医療者として十分注意していく必要がある.

2. 耐性菌保菌者の予後 : アモキシシリンの増量投与による臨床効果を報告している富山によれば肺炎球菌では有効率は 0~2 歳で 100%, 3~6 歳では PSSP に対しては 77%, PISP に対しては 88% であった⁵⁾. すなわち検出菌に対応した増量アモキシシリン投与によって高率に治療できることが示されており, 逆に PSSP においても鼻治療を含めた総合的な処置を怠れば遷延化する可能性もある. 当院の結果では PRSP を検出した 0~2 歳において約 60% は短期間で治癒しており, PRSP といえどもすべてが悪化しているわけではない. また遷延例においても換気チューブを挿入することで良好な結果を得ている. チューブ挿入後も頻回の耳漏を認める症例では遷延化する原因を環境や免疫能などで評価するほかに,

耳管機能や中耳の病態を詳細に知ることも大切ではないかと思われる。

3. 中耳腔病態：鼓膜切開後に中耳腔を観察することは従来余り行われてはいない。煩雑な外来業務に加え、切開後の出血と耳漏を吸引して、切開部から中耳腔を観察することは至難の業である。しかしながら当日には無理であっても大きく切開されていれば、数日以内には鼓膜内視鏡を用いての観察が可能な例がある。

まだ十分な症例数を得ているわけではないが、鼓膜切開後の中耳腔粘膜の病態をいくつかの種類に分類することができた。

- i) 軽度粘膜浮腫 (Fig. 5-1)：鼓膜所見は一見悪化しているが、症例1に見られるように、中耳腔粘膜の浮腫は非常に軽度で、耳管鼓室口方向の骨梁も明瞭で恐らく切開自体の手技も必要ないと考えられる例である。中耳炎単発例に多いと思われる。
- ii) 中等度粘膜浮腫 (Fig. 5-2)：遷延性中耳炎の急性期を過ぎてPMEEが消失しない病態であるが、症例2のように、切開後に観察することで粘膜浮腫が中等度であることが確認され換気チューブ挿入の適否を考慮できるものと思われる。
- iii) 高度粘膜浮腫 (Fig. 5-3)：今回特徴的であったのは、症例3にみられたように肺炎球菌感染による粘膜反応が、我々が想像しているよりはるかに強く起こっているのではないかということであった。肺炎球菌による中耳炎病態はインフルエンザ菌やカタラリス菌に比べて重症であることから、臨床病態から鑑別できるかという試みもされたが有意な差は得られなかった⁶⁾。

しかし鼓膜所見ではなく今回の試みのように詳細に中耳腔を観察することで起炎菌の鑑別が可能となるか今後症例数を増やし検討する必要がある。

- iv) 肉芽様粘膜 (Fig. 5-4)：いわゆる浮腫状とは異なりあたかも粘膜が肉芽様増生をおこなっているのではないかと思わせる所見が見られた。この症例は遷延性中耳炎で混濁肥厚した鼓膜所見が約1ヶ月以上持続するため切開し観察した。また症例4に見られるように遷延性中耳炎の急性期が過ぎた時点で鼓膜所見では単なる滲出性中耳炎に思われるがその病態はまったく異なっていた。耳管鼓室口周囲には増生した肉芽様病変で閉塞されており、このことがむしろ遷延化につながっているような中耳所見である。

この病態は浮腫状粘膜と根本的に異なるのかについてはさらに検討が必要である。

筆者は鼓膜裏面に極めて小さな肉芽組織が成立する機序を報告したが⁷⁾、鼓膜深層に強い感染が及んでその結果肉芽組織が増生する上で、インフルエンザ菌の関与が強く示唆された。同様なメカニズムで中耳粘膜に強い傷害を与えるような機転が働くとしたらインフルエンザ菌の関与も考慮する必要がある。

4. otoLAMによる無血的鼓膜切開法

本器のいくつかの利点を述べると、第一に多くの患者に一定した状況で鼓膜切開を行うことが可能であるという点である。切開孔の直径と照射出力を定め、内視鏡下にプローブライトの焦点が合ったところで照射するため、一定条件で切開ができるという利点はEBMを構築するための基本的条件になる。次いでデフォーカス照射で見られる炭化蒸散ではないため、熱による組織ダメージが少ない。無血であるため切開後直ちに中耳腔を観察できる。今回も耳管鼓室口が容易に観察でき、さらに長期にわたり閉鎖しないため継続的な中耳観察が可能であった^{8,9)}。

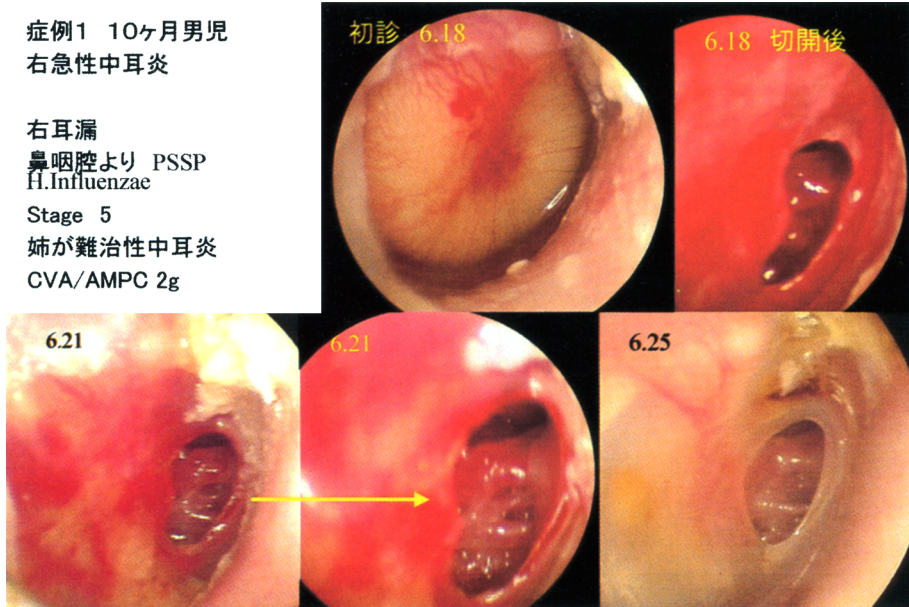


Fig. 1 Case 1 A 10-month-old boy. Acute otitis media (right ear)

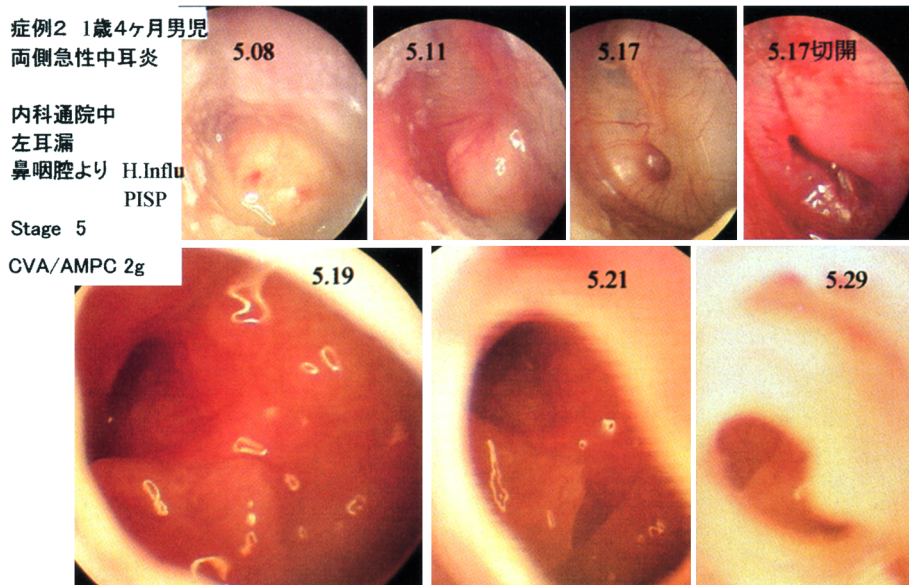


Fig. 2 Case 2 A 1-year and 4-month -old boy. Acute otitis media (left ear)

症例3 10ヶ月男児
 両側急性中耳炎
 食思不振
 継続する発熱
 耳漏・鼻咽腔より PRSP
 Stage 5
 外耳道の強い腫脹
 CTRX iv x 3days
 CDTR-PI 倍量投与

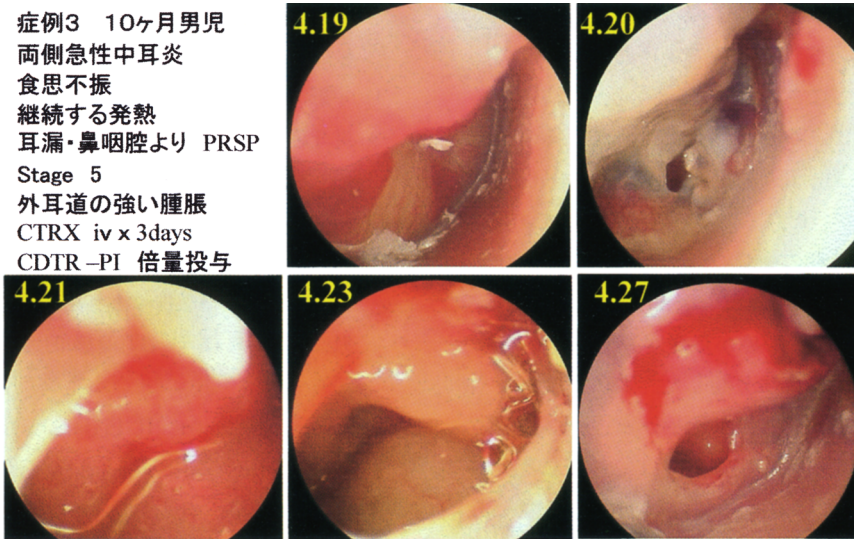


Fig. 3 Case 4 A 3-year-old boy. Otitis prone (left ear)

症例4 3歳 男児 反復性中耳炎 左鼓膜切開

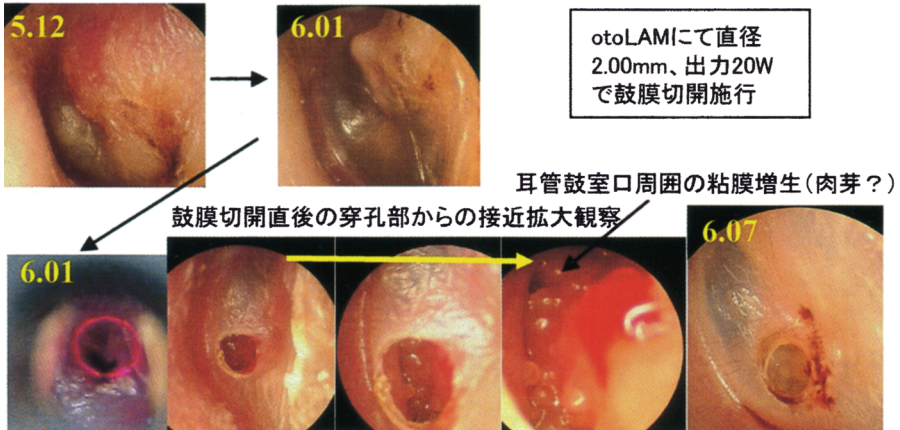
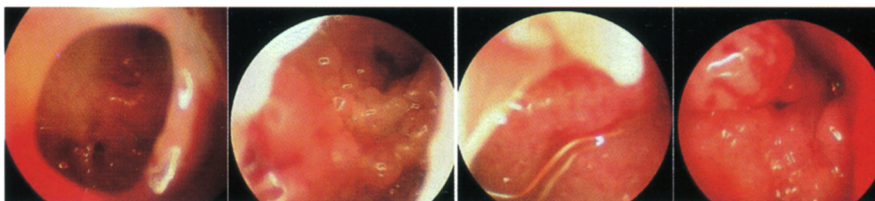


Fig. 4 Case 4 A 3-year-old boy. Otitis prone (left ear)



5-1 軽度浮腫粘膜 5-2 中等度浮腫粘膜 5-3 高度浮腫粘膜 5-4 肉芽様粘膜

Fig. 5 Classification of middle ear edematous mucosa.

ま と め

今回の大きな目的の1つは一般診療所における肺炎球菌の耐性化比率であったが、ほぼ全国レベルと同じであり診療所といえども注意する必要があることが確認された。しかしその一方で約40%は難治化へ移行するものの、約60%は正しい治療が行われることで寛解する点である。

第二に急性期中耳腔の観察は容易ではないものの、遂行することで多くの情報が得られる。粘膜病変を浮腫の程度から軽度、中等度、高度、肉芽様増生の4つに分類した。特に高度病変や難治性中耳炎に対し保存治療かチューブ治療を選択する上で粘膜病変の程度は参考になる。中でもotoLAMは無血的に鼓膜切開が可能であり、中耳を観察するという点で非常に合目的である。

参 考 文 献

1) 上出洋介：小児急性中耳炎の鼓膜所見に対する病期分類の試みとその検証（その2）。耳展47：31-42, 2004.
 2) Bluestone C D: Definitions, Terminology and Classification. In: Rosenfeld RM, Bluestone CD eds. Evidence-Based Otitis media 2nd ed, BC Decker Inc, Hamilton/London, UK, 2003, pp. 120-135.
 3) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 恂, 小林俊光, 夜

陣紘治, 他：第3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。日耳鼻感染症誌 22：12-23, 2004.

4) 宇野芳史, 渡辺信介, 二木芳人, 松島敏春：肺炎球菌による小児急性中耳炎の細菌学的, 疫学的, 臨床的検討。日本化学療法学会雑誌 47：387-394, 1999.
 5) 富山道夫：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—。日耳鼻感染症誌 22：42-49, 2004.
 6) Leibovitz E, Satran R, Piglansky L, Raiz S, et al: Can acute otitis media caused by Haemophilus influenzae be distinguished from that caused by Streptococcus pneumoniae? Pediatric Infectious Disease Journal 22: 509-515, 2003.
 7) 上出洋介：急性中耳炎の鼓膜裏面に観察される肉芽組織に対する検討。日耳鼻感染症研究会誌 22 (1)：50-56, 2004.
 8) Kakehata S, Futai K, Kuroda R, Shinkawa H: Office-based endoscopic procedure for diagnosis in conductive hearing loss cases using Otoscan laser-assisted myringotomy. Laryngoscope 114: 1285-1289, 2004.
 9) 欠畑誠司, 新川秀一：内視鏡による耳小骨離断の診断と治療。耳鼻臨床 (97): 937-945, 2004)

質 疑 応 答

質問 杉田麟也（杉田耳鼻咽喉科）

- (1) レーザーで鼓膜切開した際に使用する点耳薬は？
 (2) 逆通気はしますか？

応答 上出洋介（かみで耳鼻咽喉科クリニック）
 中耳粘膜の観察は大切な事と考え、病態が悪化しているようで あれば切開孔を通して、ステロイド点耳、ニューキノロン点耳の単独、併

用の局所投与を行います。逆通気は良い方法と思いますが、外来の繁雑な診察の中ではうまく出来ない事も多い。

質問 山中 昇（和歌山医科大学）

- (1) 粘膜病変と治癒過程における effusion との関連
 (2) 治癒判定はどの時期が適切か？

応答 上出洋介（かみで耳鼻咽喉科クリニック）

切開後中耳貯留液を採取し鼻咽腔培養とマッピングさせる方法はとっておらず、鼻咽腔複数菌が検出されてもそれを一応起炎菌を判断し治療している。急性期を過ぎた貯留液は粘膜からの滲出液、分泌液と考えているが、インフルエンザ菌が何らかの形で影響して、粘膜の肉芽様の増生を促しているような印象があります。

0～1歳児の治療判定は従来云われている4～5日後ではなく、さらに数日延長した時点で行う方が良いと考えます。

連絡先：上出 洋介

〒417-0061

静岡県富士市伝法 2433-4

かみで耳鼻咽喉科クリニック

TEL 0545-53-3321 FAX 0545-53-2806

E-mail office@kamide-clinic.com