

シンポジウム

上気道感染症の難治化と起炎菌の薬剤耐性化

工藤 典代

千葉県こども病院耳鼻咽喉科

Antibiotic Resistance and Therapeutic Considerations in Acute Otitis Media in Infants

Fumiyo KUDO

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

Streptococcus pneumoniae and *Haemophilus influenzae* are the most main pathogens isolated in infants with acute otitis media (AOM), whereas antibiotic therapy has promoted the emergence of antibiotic resistant *S. pneumoniae* and *H. influenzae*. Especially BLNAR (β -lactamase non-producing ampicillin resistant *H. influenzae*) and BLPACR (β -lactamase producing clavulanic acid resistant *H. influenzae*) have increased rapidly during a couple of years, though the frequency of antibiotic resistant *S. pneumoniae* has not increased so much. The prevalence of these drug-resistant bacteria has made the treatment of AOM difficult, with increased refractory AOM.

It is also difficult to select the antibiotics as the second-line therapy. High dosage of AMPC may be recommended and third-generation cephem antibiotics such as Cefditoren pivoxil (CDTR-PI) is considered an effective treatment as well. New quinolone antibiotics has higher sensitivity to the above mentioned drug-resistant pathogens, however, some treatment-associated adverse reactions in infants with AOM are significant.

Besides careful dosage of antibiotics, traditional surgical treatments such as myringotomy and middle ear tube insertion can be appropriate therapy for recurrent otitis media infections.

はじめに

急性中耳炎のなかには薬物療法や鼓膜切開、耳鼻咽喉科的処置など外来診療で改善しない中耳炎がある。入院治療を行う症例の特徴はTable 1のように3項目の問題点がある^{1,2)}。①と③については経年的な変化は見られないが、中耳炎の起炎菌の耐性化には変化が見られている。

中耳炎が難治化する要因として中耳炎の起炎菌の耐性化が重要な要因と考えられる³⁾。ここでは特に中耳炎の代表的な起炎菌特であるインフルエンザ菌と肺炎球菌の薬剤耐性について述べる。

I. 肺炎球菌のペニシリン感受性の変化

肺炎球菌のペニシリン耐性は年々増加の一方

Table 1 The characteristic of refractory otitis media infants who need hospitalization

- ① 1歳以下が80%
- ② 肺炎球菌とインフルエンザ菌で約90%を占める
- ③ IgG2低下症 (IgG2 \leq 80mg/dl) が30%以上

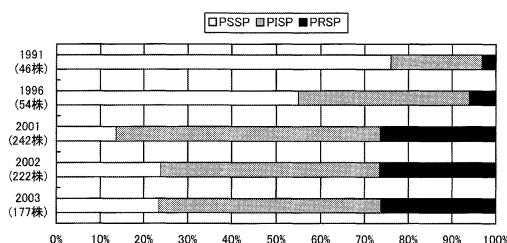


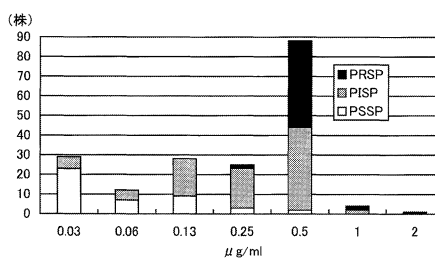
Fig. 1 Frequency of resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Chiba Children's Hospital; PSSP: penicillin-susceptible *S. pneumoniae*, PISP: penicillin-intermediate *S. pneumoniae*, PRSP: penicillin-resistant *S. pneumoniae*

であった⁴⁾. NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards: 米国) により Penicillin G に対する MIC (minimal inhibitory concentration: 最小発育阻止濃度 $\mu\text{g/ml}$) が決められている. penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae* (PISP) は PCG の MIC が $0.1\ \mu\text{g/ml}$ ~ $1\ \mu\text{g/ml}$ と規定されており, 基準に基づいた当院のデータを Fig. 1 に示した.

2003年の肺炎球菌 (177株) については penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) が 23.5%, PISP が 50.3%, penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) が 26.2% であった. 2001年からこの率にほぼ変化はみられない. 2001年ごろに耳鼻咽喉科と小児科共同で中耳炎や感染症に対する研究会などをもち, 抗菌薬の使用について提案をおこなったため, PRSPの増加を阻止できた可能性もある.

次に, 内服薬では比較的感受性が良好に保たれている Cefditoren pivoxil (CDTR-PI) の感受性を Fig. 2, A に示した. 2002年と比較

A. CDTR-PI



B. Tosufloxacin (TFLX)

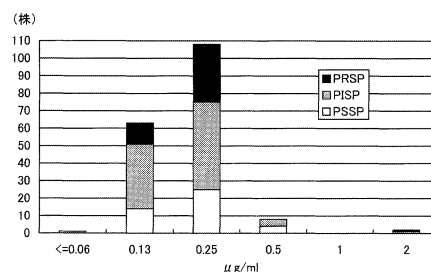


Fig. 2 Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to antibiotics; A: Cefditoren pivoxil (CDTR-PI), B: Tosufloxacin (TFLX)

すると, ほとんど差が生じていない. Fig. 2 B はニューキノロン薬である Tosufloxacin (TFLX) に対する感受性である. ペニシリン系薬やセフェム系薬と比較し, 感受性が良好であることが伺える. PAMP/BP に対する感受性は 2002年よりもむしろ良好となっている. これは, PISP や PRSP で生じた難治性中耳炎にも第一選択としてペニシリン系抗菌薬の静注を行い, PAMP/BP の使用を意識的に控えた結果と考えている. 現状では PRSP にたいして PAMP/BP は著効するが, その使用が増加すれば当然耐性も生じ, 髄膜炎など生死にかかわる疾患で使用薬剤がなくなることを懸念してのことである.

II. インフルエンザ菌の耐性変化

Fig. 3 にインフルエンザ菌の耐性変化を示した. インフルエンザ菌の薬剤耐性は β ラクタマーゼ産生の有無, クラブラン酸と ABPC に対する感受性からこれらも NCCLS により, BLNAS, BLPAR, BLNAR, BLPACR の 4 種類に

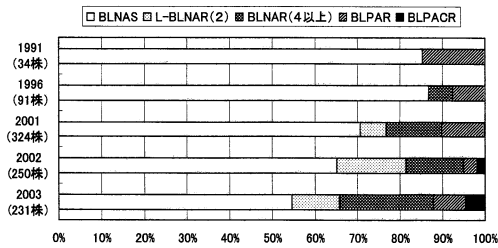


Fig. 3 Frequency of resistance of *Haemophilus influenzae* isolates in Chiba Children's Hospital; BLPAR: β -lactamase producing ampicillin resistant), BLNAR: β -lactamase non-producing ampicillin resistant), BLPACR: β -lactamase producing clavulanic acid resistant

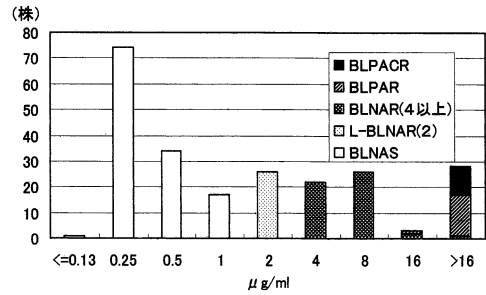
分類されている。

1970年代のペニシリン耐性のインフルエンザ菌は BLPAR (β ラクタマーゼ産生: β -lactamase producing ampicillin resistant) とよばれる β ラクタマーゼ産生によるものであった。1980年代には β ラクタマーゼ非産生であるにもかかわらずペニシリン耐性を示す BLNAR (β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性: β -lactamase non-producing ampicillin resistant) が出現した^{5,6)}。BLNAR は NCCLS により ABPC の MIC が $4 \mu\text{g/ml}$ 以上で β -ラクタマーゼ陰性のインフルエンザ菌と規定されている。

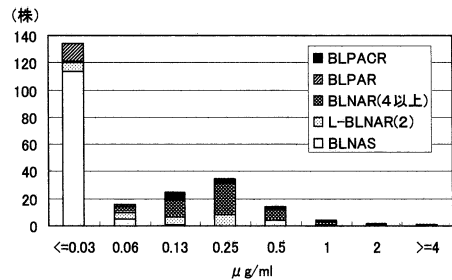
さらに, BLPACR (β -ラクタマーゼ陽性クラバン酸耐性: β -lactamase producing clavulanic acid resistant) というあらたな耐性菌も出現しており⁷⁾, クラバン酸 (CVA) に対する MIC は $12 \mu\text{g/ml}$ 以上と規定されている。これは BLPAR には効果のあったクラバン酸に耐性を示し, β ラクタマーゼを産生するクラバン酸とアンピシリン耐性のインフルエンザ菌である。

Fig. 3 にインフルエンザ菌の耐性の変化を示した。BLPAR が 10%前後で推移するのに比し, BLNAR は著明に増加している。Fig. 3 では ABPC の MIC が $2 \mu\text{g/ml}$ のインフルエンザ菌は臨床的には BLNAR に近いと考え low

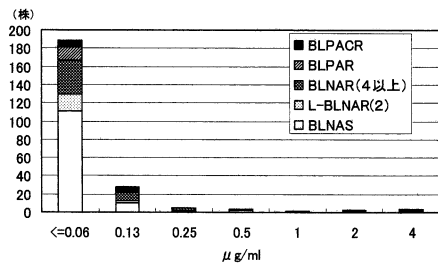
A. ABPC



B. CDTR/PI



C. NLFX



D. CTRX

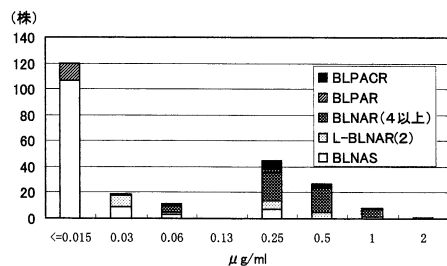


Fig. 4 Susceptibility of *Haemophilus influenzae* to antibiotics (however BLNAR is defined that the MICs of ABPC is over $4 \mu\text{g/ml}$, in this graph Low-BLNAR is defined that the MICs of ABPC is $2 \mu\text{g/ml}$); A: Ampicillin (ABPC), B: Cefditoren pivoxil (CDTR-PI), C: Norfloxacin (NLFX) D: Ceftriaxone (CTRX).

BLNARとして特記した。2003年のインフルエンザ菌(231株)ではBLNASが55.0%, BLPARが7.0%, low BLNAR(ABPCのMICが $2\mu\text{g/ml}$)が11.0%, BLNAR(ABPCのMICが $4\mu\text{g/ml}$ 以上)が22.0%, BLPACRが5.0%であった。BLNARとBLPACRは肺炎球菌と異なり, 増加の一方である⁸⁾。

2003年に得られたこれらの株の薬剤感受性について検討した。外来治療での基本となるABPCとCDTR-PI, NFLX(Norfloxacin: バクシダール[®])の薬剤感受性をFig. 4 A, B, Cに示した。

注射薬としてはインフルエンザ菌に対して感受性が良好であったCTRXをFig. 4 Dに示した。その結果, CTRXはすでにBLNARやBLPACRに対して感受性が良好ではなかった。これは, 臨床上でも単剤では治療効果が少なかったという裏づけになると思われる。

Ⅲ. 抗菌薬の感受性結果からみた抗菌薬治療

以上の結果より, 中耳炎の代表的な起炎菌である肺炎球菌とインフルエンザ菌に対する内服薬の感受性が低下していることから, 内服薬による治療ではfailure例が生じうる。第一次治療に対するfailure例に対してはAMPCの増量投与⁹⁾やセフェム系薬でも比較的感受性の良好なCDTR-DIによる治療が第2次治療と考えられる。

内服薬で感受性が良好なのはニューキノロン薬である。肺炎球菌についてはニューキノロン薬であるTosufloxacin(TFLX)がPRSPにも有効である。インフルエンザ菌についても, 感受性検査を行っているNFLXに対する感受性は非常に良好であった。今まで小児には使用されてこなかったことも一因であろう。しかしニューキノロン薬は小児への適応や中耳への薬剤移行などの問題があり, 小児への応用には検討が必要である。

内服でcontrolできない中耳炎や中耳炎合併症で入院治療の際には, インフルエンザ菌による感染症であればまずABPCかSBT/ABPCの静注から, 肺炎球菌であればABPCの静注から開始するのが妥当と考えている。この際, ABPC等は 150mg/kg/日 を分3にて投与するが, 成人量を超えてはならない。

Ⅳ. 耐性菌時代の中耳炎治療への提言

抗菌薬の使用によりその抗菌薬に対する耐性は増加する。抗菌薬のみに頼らない中耳炎治療が重要と考える。鼓膜切開・排膿により細菌を減少させ, 鼓室に含気化をはかり, 鼻治療を行う。中耳炎を反復する例では鼓膜換気チューブ留置を行う¹⁰⁾など, 耳鼻咽喉科的な処置が重要である。当科では鼓膜換気チューブ留置の際には, 生理的食塩水を用い徹底した鼓室洗浄を行っている。多量の耳漏が吸引できる症例であっても洗浄後翌日には鼓室に含気が見られ, 耳漏が消失し中耳炎は治癒状態となることが多い。

ま と め

抗菌薬の使用に伴い, 中耳炎の2大起炎菌である肺炎球菌とインフルエンザ菌は耐性化が進んでいる。肺炎球菌の耐性はこの2, 3年ではほぼ一定しているが, インフルエンザ菌ではBLNARやBLPACRの増加が著しい。第2次治療の際に何を選択するかはさらに決めたいが, AMPCの増量, CDTR-PIなど第3セフェム薬が有効であろう。ニューキノロン薬の感受性は非常に良好であるが, 小児への適応など今後の課題は大きい。また, 抗菌薬のみに頼らず, 鼓膜切開排膿や鼓室洗浄, 鼓膜換気チューブ留置など, 耳鼻咽喉科的な処置は非常に重要と考える。

参 考 文 献

- 1) 工藤典代, 留守卓也: 入院治療を要した乳幼児の難治性中耳炎の検討—1990年から2000年—

- とくに最近の動向について. *Otol Jpn* 12 (3); 160-165, 2002.
- 2) 山中昇, 保富宗城: 難治化する急性中耳炎 難治化の要因とその対策. *感染症* 77 (8): 595-605, 2003.
 - 3) 工藤典代: 小児急性中耳炎の治療: 問題点と対応. *治療*: 86 (2): 355-360, 2004.
 - 4) 宇野芳史: 小児急性中耳炎症例の鼻咽腔から検出された *Streptococcus pneumoniae* の分子遺伝学的検討. *日化療誌* 52 (2): 68-74, 2004.
 - 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) 石和田稔彦: 耐性菌への対策 インフルエンザ菌. *小児科* 45 (4): 502-507, 2004.
 - 7) 工藤典代: BLPACR による難治性中耳炎. *日耳鼻感染症誌* 22 (1) 57-60, 2004.
 - 8) 宇野芳史: 小児急性中耳炎症例の鼻咽腔から検出された *Haemophilus influenzae* の分子遺伝学的検討. *日化療誌* 52 (3): 163-168, 2004.
 - 9) 富山道夫: 乳幼児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. *日耳鼻感染症誌* 22 (1): 42-49, 2004.
 - 10) 伊藤真人: 新興・再興感染症 急性中耳炎 耐性菌と反復性中耳炎. *日耳鼻* 107 (5): 500-503, 2004.

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