

# アモキシシリン増量投与法に伴う上咽頭検出菌の変化 — 2歳未満児における検討 —

富山道夫

とみやま医院

## Changes in Bacterial Species Found in the Epipharynx Accompanying Increased Dose of Amoxicillin

Michio TOMIYAMA, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Tomiyama Clinic, Niigata

The subjects were 52 infants younger than 2 years of age who had moderate or severe acute otitis media and showed copious purulent postnasal discharge; in their epipharynx, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* were detected. To these infants, an increased dose of amoxicillin-potassium clavulanate (AMPC) was administered for 7 days (60 mg/kg/day to 30 cases of moderate acute otitis media, and 70 mg/kg/day to 22 cases of severe acute otitis media), and differences in bacterial species detected in the epipharynx between before and after the treatment were examined.

1. Before treatment with AMPC, 28 isolates of *S. pneumoniae* (11 of PISP and 1 of PRSP), 4 isolates of *S. pyogenes*, 27 isolates of *M. catarrhalis*, 33 isolates of *H. influenzae* (20 of BLNAR, and 3 of b-lactamase-producing type) were obtained. The eradication rate after treatment for 7 days was 75% in *S. pneumoniae*, 100% in *S. pyogenes*, 44% in *M. catarrhalis* and 24% in *H. influenzae*. A high eradication rate was found in *S. pneumoniae* compared with that in *H. influenzae*.
2. Among 60 isolates after administration of AMPC, 35 (59%) were *H. influenzae*, showing a high rate of detection of this species. Of the 35 isolates, 27 (77%) were ABPC-resistant *H. influenzae*.
3. Out of 13 superinfecting isolates, 9 (69%) were ABPC-resistant *H. influenzae*, and 7 of 9 were detected in children in a day nursery.
4. In 35 cases from which the same type of isolate was obtained before and after treatment with AMPC, changes in the susceptibility to ABPC were examined. As a result, changes in the MIC were found in 3 cases. Both *S. pneumoniae* and *H. influenzae* changed from susceptible type to resistant type, and the bacterial amount decreased to 1+.
5. Eradication of *S. pneumoniae* from the epipharynx by treatment with increased dose of

AMPC was achieved favorably. However, the eradication rate of *H. influenzae* was low, and therefore, it seemed necessary to pay attention to the remaining ABPC-resistant *H. influenzae*.

## はじめに

近年の *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の耐性化に伴い、特に乳幼児を中心として急性中耳炎難治例が増加している。これに対する治療として *amoxicillin* (AMPC) 増量投与方法が推奨され、2002年にこの有効性に関する報告を行った<sup>1)</sup>。今回は、AMPC増量投与方法が急性中耳炎の carrier focus<sup>2)</sup>である上咽頭検出菌にどのような影響を与えるかについて検討したので報告する。

## 対象

対象は、2004年2月から8月までに当院を受診した2歳未満の症例のうち、中等症以上の急性中耳炎および多量の膿性後鼻漏を認めた症例、膿性後鼻漏の付着した上咽頭の細菌検査において、*S.pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *H.influenzae*のいずれかが細菌叢百分率で25%以上を示した症例<sup>3)</sup>、AMPCの増量投与方法（急性中耳炎中等症60mg、重症70mg/kg/day）が有効で7日間投与方法とした。急性中耳炎の重症度判定は2002年の検討<sup>1)</sup>と同様に行い、重症度の内訳は中等症30名（58%）、重症22名（42%）であった。対象の月齢、性別を Fig. 1に示す。平均月齢±標準偏差は17.2±6.4で、

保育園児は17名（33%）認めた。

## 方 法

### 1. AMPCの投与方法

AMPCは60mg～70mg/kg/dayで7日間投与方法。下痢の副作用を防ぐため全例に整腸薬としてビオフェルミンR散（0.1g/kg/day）を併用した。

保育園児に関して、AMPC投与方法中は新たな感染を防ぐ目的で登園を禁止とした。

### 3. 併用薬剤

他の抗生物質、ステロイド剤の併用は行わないこととしたが、解熱・鎮痛剤や非ステロイド系消炎剤に関しては使用を可とした。

### 4. 局所の薬剤使用および処置

抗生物質、ステロイド剤の鼻咽腔への使用や殺菌効果のある含漱剤の併用は行わないこととしたが、点耳用抗生物質の中耳への使用、耳漏、鼻汁の吸引などの局所処置は可とした。

### 5. 細菌学的検査

上咽頭細菌検査は初診時、7日目に施行し、*S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *M.catarrhalis*, *H.influenzae*の菌消失率と推移について検討した。検体の採取は杉田<sup>4)</sup>の方法に準じて、Transwab<sup>®</sup> (Medical Wire Equipment Co.,Ltd England) を用いて口腔経路法によって行った。検出菌の量的判定は寺嶋<sup>3)</sup>の報告に準じて上咽頭細菌叢百分率を求め半定量的に行った。すなわち培地上で各コロニーが均等に独立散布されている部分において、各コロニー数と全コロニー数の比を百分率であらわし、10%以下を1+, 10～25%を2+, 25～50%を3+, 50～75%を4+, 75～100%を5+の5段階で判定した。薬剤感受性は、日本化学療法学会標準法<sup>5)</sup>に従いABPCに対するMICを微量希釈法にて測定した。*H.influenzae*については二

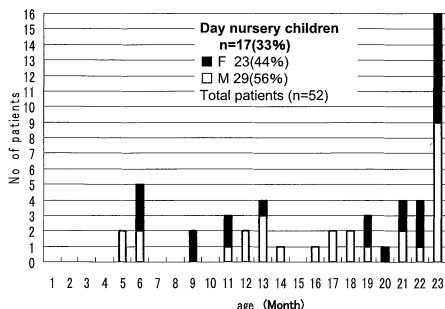


Fig. 1 Age and sex distribution of patients

トロセフィン法にてβ-lactamaseの産生能を測定した。S.pneumoniaeのうちPCGに対するMICが0.063μg/ml以下の株をpenicillin susceptible S.pneumoniae (PSSP), 0.125~1 μg/mlの株をpenicillin intermediately resistant S.pneumoniae (PISP), 2 μg/ml以上の株をpenicillin resistant S.pneumoniae (PRSP) (以下PISPとPRSPを総称してdrug resistant S.pneumoniae: DRSP<sup>2)</sup>), H.influenzaeのうちABPCに対するMICが0.5μg/ml以下の株をβ-lactamase negative ampicillin sensitive H.influenzae (BLNAS), 1 μg/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β-lactamase negative ampicillin resistant H.influenzae (BLNAR) として取り扱った<sup>6)</sup>。MICの比較については2管以上の差を有意とした。

6. 解析

解析方法はχ<sup>2</sup>検定を用いた。

結 果

AMPC投与前の検出菌は, 単独菌検出例21名(40%), 複数菌検出例31名(60%)計92株で, M.catarrhalisはほとんどが複数菌検出例であった(Table 1)。主な検出株はS.pneumoniae28株(30%), H.influenzae33株(36%)で, 薬剤感受性はS.pneumoniae, S.pyogenesの感受性が良好であった(Table 2)。AMPC投与に伴う菌消失率はS.pneumoniae75%, H.influenzae24%とS.pneumoniaeはH.influenzaeと比較し有意に高い菌消失率を示した(χ<sup>2</sup>: P<0.01)(Table 3)。S.pneumoniae, H.influenzaeの薬剤感受性と菌の消長をTable 4に示したが, S.pneumoniaeはMICが1 μg/mlと比較的低い感受性である4株が消失しているのに対し, H.influenzaeでは0.25μg/mlと感受性菌と思われる6株が残存していた。検出菌の推移は, H.influenzaeの菌消失率が低いことを反映し, 投与後の検出菌60株中H.influenzaeが35株(59%)と高率に検出された。また菌交代株13株中9株(69%)はABPC耐性H.influenzaeで, この9株中

7株は保育園児より検出された(Table 5)。投与後の検出菌60株の薬剤感受性をTable 6に示したが, ABPC耐性H.influenzaeが35株中27株(77%)検出された。AMPC投与前後に同一の菌が検出された症例35名において, 薬剤感受性の推移を検討したところ, 3名にMICの変動を認めた。S.pneumoniae, H.influenzaeはいずれも感受性菌より耐性菌に推移しており, 菌量は1+に減少した(Table 7)

Table 1 Detected bacteria before administration of AMPC

Single Organism	No. of patients (%)	Multiple Organism	No. of patients (%)	Multiple Organism	No. of patients (%)
S.pneumoniae	8 (38%)	S.pneumoniae	1 (3%)	S.pneumoniae	7 (23%)
		S.pyogenes		M.catarrhalis	
M.catarrhalis	2 (10%)	S.pneumoniae	5 (16%)	S.pyogenes	1 (3%)
		H.influenzae		M.catarrhalis	
H.influenzae	11 (52%)	M.catarrhalis	9 (29%)	S.pneumoniae	6 (20%)
		H.influenzae		M.catarrhalis	
total	21	S.pyogenes	1 (3%)	S.pneumoniae	1 (3%)
		M.catarrhalis		S.pyogenes	
		H.influenzae		M.catarrhalis	
		total	31	H.influenzae	

Table 2 Susceptibility to ABPC of isolated strains from nasopharynx before administration of AMPC n=92

Isolated strains	MIC(μg/ml) against ABPC										Total (%)
	≤0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4≤	MIC50	MIC90	
S.pneumoniae	8	8	2	2	2	2	5	1	0.06	1	28 (30%)
S.pyogenes	4								≤0.03	≤0.03	4 (5%)
M.catarrhalis	1			1	4	6	15	4≤	4≤	4≤	27 (29%)
H.influenzae			1	7	2	2	8	13	2	4≤	33 (36%)

\*PISP, \*\*PRSP, \*\*\*β-lactamase producing strains

Table 3 Eradication rate of AMPC in the treatment of nasopharynx infection

Organism	No. of strains (%)	No. of eradicated strains	No. of persisted strains	Eradicated rate (%)
S.pneumoniae	28 (30%)	21	7	75%
	PSSP 16 (17%)	14	2	88%
	DRSP 12 (13%)	7	5	58%
S.pyogenes	4 (5%)	4	0	100%
M.catarrhalis	27 (29%)	12	15	44%
H.influenzae	33 (36%)	8	25	24%
	BLNAS 10 (11%)	2	8	20%
	ABPC-resistant H.influenzae 23 (25%)	6	17	26%
total	92	45	47	

Table 4 Transition of detected organism and its MIC distribution of *S.pneumoniae* and *H.influenzae* against ABPC

Organism (No. of strains)	Bacteriological Effect	MIC( $\mu$ g/ml) against ABPC										
		$\leq 0.03$	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4 $\leq$	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
<i>S.pneumoniae</i> (28)	Eradicated 21(75%)	6	8	2	1		4				0.06	1
	Persisted 7(25%)	2			1	2	1	1			0.5	2
<i>H.influenzae</i> (33)	Eradicated 8(24%)				1	1	1	4		1	2	4 $\leq$
	Persisted 25(76%)			1	6	1	1	4		12 ( $\beta$ -lactamase producing strains 3)	2	4 $\leq$

※PISP ※※PRSP

Table 5 Transition of detected organism in the treatment of AMPC in nasopharynx infection

Detection organism	Before admin. n=92 No. of strains (%)	After admin. n=60 No. of strains (%)	Change organism n=13 No. of strains (%)
<i>S.pneumoniae</i>	28 (30%)	8 (13%)	1 (8%)
( PSSP DRSP	16 (17%) 12 (13%)	1 (1%) 7 (12%)	1 (8%)
<i>S.pyogenes</i>	4 (5%)	0 (0%)	
<i>M.catarrhalis</i>	27 (29%)	17 (28%)	2 (15%)
<i>H.influenzae</i>	33 (36%)	35 (59%)	10 (77%)
( BLNAS ABPC-resistant <i>H.influenzae</i>	10 (11%) 23 (25%)	8 (14%) 27 (45%)	1 (8%) 9 (69%)

Table 6 Susceptibility to ABPC of isolated strains from nasopharynx after administration of AMPC  
n=60

Isolated strains	MIC( $\mu$ g/ml) against ABPC										Total (%)
	$\leq 0.03$	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4 $\leq$	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
<i>S.pneumoniae</i>	1	3				2	2		0.125	2	8 (13%)
<i>S.pyogenes</i>											
<i>M.catarrhalis</i>						2	1	14	4 $\leq$	4 $\leq$	17 (28%)
<i>H.influenzae</i>		1	6	1	8	5	14	2	4 $\leq$	2	35 (59%)

\*PISP, \*\*PRSP, \*\*\* $\beta$ -lactamase producing strains

Table 7 Comparison of susceptibility to ABPC before and after administration AMPC

1) Unchanged cases 32(92%)			
2) Changed cases 3(8)			
<i>S.pneumoniae</i>	MIC( $\mu$ g/ml)	First visit	7days
	Growth	$\leq 0.03$ 3+	1 1+
<i>M.catarrhalis</i>	MIC( $\mu$ g/ml)	1	4
	Growth	3+	1+
<i>H.influenzae</i>	MIC( $\mu$ g/ml)	0.25	1
	Growth	3+	1+

## 考 案

小児急性中耳炎の治療にあたり、富山は抗生物質投与に伴う上咽頭検出菌の変化に関する検討が重要であると考え、1995年より種々の報告<sup>7) 8) 9)</sup>を行ってきた。今回はこの一連の検討の一環として調査を行ったものである。

2歳未満児では*S.pneumoniae*, *H.influenzae*に対する免疫応答が未熟な症例が存在し、急性中耳炎治療の危険因子としてあげられている<sup>10)</sup>。今回はこの年代におけるAMPC増量投与方法の上咽頭検出菌に与える影響を検討する目的で、対象を2歳未満に限定した。

AMPCの投与量を急性中耳炎中等症60mg/kg/day、重症70mg/kg/dayとしたが、これは2004年に報告した小児上気道感染症に対する治療方針<sup>11)</sup>に沿ったものである。

AMPC投与に伴う菌消失率は*S.pneumoniae*75%、*H.influenzae*24%と*S.pneumoniae*は*H.influenzae*と比較し1%以下の危険率で有意に高い菌消失率を示した。両者を比較すると、耐性菌の比率が*H.influenzae*が若干高いこと、*H.influenzae*は感受性菌であるにもかかわらず残存した株が10株中8株(80%)認めたことが*H.influenzae*の菌消失率が低い原因である。

*S.pneumoniae*, *H.influenzae*の薬剤感受性と菌の消長を検討すると、*S.pneumoniae*はMICが1 $\mu$ g/mlと比較的低い感受性である4株が消失しているのに対し、*H.influenzae*では0.25 $\mu$ g/mlと感受性菌と思われる6株が残存していた。この原因として今回の対象は2歳未満児であり、*H.influenzae*に対する免疫応答が低い症例<sup>10)</sup>が含まれている可能性や、AMPCの*S.pneumoniae*, *H.influenzae*に対する抗菌力の差などが原因と考えられるが、いずれにせよ*H.influenzae*検出例では治療にあたりバイオフィームなど薬剤感受性以外の要素を想定する必要があると考えている。

検出菌の推移は、*H.influenzae*の菌消失率が低いことを反映し、投与後の検出菌60株中*H.influenzae*は35株(59%)と高率に検出された。この内

27株はABPC耐性*H.influenzae*であった。また菌交代株13株中9株(69%)はABPC耐性*H.influenzae*で、この9株中7株は保育園児より検出された。集団保育が耐性菌蔓延の一因であることを示唆する結果である。2002年にAMPC増量投与法の急性中耳炎に対する有効性に関する報告<sup>1)</sup>をしたが、*S.pneumoniae*検出例では、ABPC耐性*H.influenzae*検出例より高い有効性を認めた。今回の上咽頭における検討でも、同様に*S.pneumoniae*は*H.influenzae*より高率に菌が消失し、AMPC投与後はABPC耐性*H.influenzae*の残存に注意する必要があることが判明した。

AMPC投与前後に同一の菌が検出された症例35名において、AMPCに対する薬剤感受性の推移を検討したところ、3名にMICの変動を認めたが、これらはいずれも過去に報告した耐性菌の顕在化と考えられる<sup>7) 8) 9)</sup>。

急性中耳炎の治療において、ABPC耐性*H.influenzae*が上咽頭に残存した場合の対応は、膿性鼻汁の有無で区別している。すなわち膿性鼻汁を認める場合は、ABPC耐性*H.influenzae*に抗菌力を持つcefditoren-pivoxil, azithromycinなどを投与している。膿性鼻汁、鼓膜の発赤腫脹などの急性炎症所見は消失したが、多量の粘性鼻汁、中耳貯留液が残存した場合は基本的には抗生物質の投与は中止し、連日の鼻咽腔処置(鼻汁吸引)、適宜cefmenoximeネブライザー、消炎剤投与などで経過観察を行っている。これは鼻咽腔の所見が改善すれば、中耳の所見も改善してくる場合が多いことによる。連日の通院が難しい症例ではマクロライド少量投与を行う場合もあるが、耐性菌の増加を防ぐ意味でも特に乳幼児ではできるだけ抗生物質の長期投与を制限するよう努力している。

## ま と め

2歳未満の中等症以上の急性中耳炎および多量の膿性後鼻漏を認め、上咽頭より*S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *M.catarrhalis*, *H.influenzae*のいずれかが検出された症例52名を対象として、

AMPCの増量投与(急性中耳炎中等症60mg/kg/day30名, 重症70mg/kg/day22名)を7日間行い、投与前後の上咽頭検出菌の変化を検討し以下の結果を得た。

1. 治療前の検出菌は*S.pneumoniae*28株(PISP11株, PRSP1株), *S.pyogenes*4株, *M.catarrhalis*27株, *H.influenzae*33株(BLNAR20株,  $\beta$ -lactamase産生株3株)で、菌消失率は*S.pneumoniae*75%, *S.pyogenes*100%, *M.catarrhalis*44%, *H.influenzae*24%と、*S.pneumoniae*は*H.influenzae*に比し高い菌消失率を示した。
2. 治療後の検出菌60株中*H.influenzae*は35株(59%)と高率に検出され、この内27株はABPC耐性*H.influenzae*であった。
3. 菌交代株13株中9株(69%)はABPC耐性*H.influenzae*で、この9株中7株は保育園児より検出された。
4. AMPC投与前後に同一の菌が検出された症例35名において、AMPCに対する薬剤感受性の推移を検討したところ、3名にMICの変動を認めた。*S.pneumoniae*, *H.influenzae*はいずれも感受性菌より耐性菌に推移しており、菌量は1+に減少した。
5. AMPC増量投与法により*S.pneumoniae*は良好に除菌されるが、*H.influenzae*の菌消失率は低く、投与後のABPC耐性*H.influenzae*の残存に注意する必要があると思われた。

## 参 考 文 献

- 1) 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。日耳鼻感染症研究会誌 21: 48-56, 2003.
- 2) 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.
- 3) 寺嶋 周: 小児期咽頭細菌叢に関する研究。日耳鼻誌 81: 692-704, 1977.
- 4) 杉田麟也: 上気道臨床検査 27: 1230-1237. 1983.

- 5) 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. Chemotherapy29：76-79, 1981.
- 6) 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. 日耳鼻感染症研究会誌18：48-63, 2000.
- 7) 富山道夫：cefaclorおよびcefixime使用に伴う上咽頭検出菌の変化. 日耳鼻98：659-668, 1995.
- 8) 富山道夫：cefditoren-pivoxil使用に伴う上咽頭検出菌の変化. 日耳鼻感染症研究会誌16：5-12, 1998.
- 9) 富山道夫：cefcapene-pivoxil使用に伴う上咽頭検出菌の変化. 日耳鼻感染症研究会誌17：14-20, 1999.
- 10) 保富宗城, 山中 昇：急性中耳炎の重症度分類と治療指針. 日耳鼻感染症研究会誌20：136-139, 2002.
- 11) 富山道夫：小児上気道感染症に対する抗生物質選択と薬剤耐性菌の検出頻度に関する検討. 日耳鼻107：156-168, 2004.

---

### 質疑応答

**質問** 原測保明 (旭川医大)

AMPC投与によって耐性インフルエンザ菌に菌交代する理由は、

**応答** 富山道夫 (とみやま医院)

耐性インフルエンザ菌に対してAMPCの抗菌力が低いためと考えられます。

**質問** 山中 昇 (和歌山医大)

アモキシシリンによる耐性インフルエンザ菌のselectionの際に米国等では $\beta$ -ラクタマーゼ産生株が増加しているが、日本ではBLNARが主体となっている。この原因として前医でセフェムを多く処方されていることはないか。

**応答** 富山道夫 (とみやま医院)

H.influenzaeの耐性傾向が日米で異なることに関しては、臨床的に不明で基礎的研究が待たれるところです。

当院では新鮮例が多く、前医受診例は少ない傾向にあります。

連絡先：富山 道夫

〒950-3313

新潟市豊栄太田5594-3

とみやま医院

TEL 025-388-8733

E-mail mtomi@silk.plala.or.jp