

小児急性中耳炎の検討 — 4年間の変化について —

小林 一女 洲崎 春海

昭和大学医学部耳鼻咽喉科学教室

工藤 葉子 鈴木 吾登武 藤谷 哲 岡部 英子

東京都

Pediatric Acute Otitis Media Study

— Trend in the Past 4 Years —

Hitome KOBAYASHI, Harumi SUZAKI,

Department of Otolaryngology, Showa University

Yoko KUDO, Atom SUZUKI, Satoru FUJITANI, Eiko OKABE,

Tokyo

In 2001 and 2004-2005, in cooperation with clinics in Johnan area in Tokyo, we have conducted studies to evaluate bacteria isolated from epipharynx of acute otitis media patients, 10 years old or younger. In this presentation, we would like to report the findings of comparison of these two studies. In addition, we have used Cefrerm Pivoxil (CFTM-PI) in the treatment of otitis media, and we would like to report the results of this treatment.

In 2001, 191 strains of bacteria were isolated from in total of 123 ears. They included 78 stains of pneumococcus (PSSP 37 strains, PISP 38 strains, PRSP 3 strains), 59 strains of Haemophilus influenzae (BLNAS 49 strains, BLNAR 10 strains) and 54 strains of Moraxella catarrhalis. Of all pneumococci isolated, 52.6% showed resistance. As for Haemophilus influenzae, 16.9% were drug-resistant strains. During the study conducted from 2004 to 2005, 223 strains were isolated, and they included 73 stains of pneumococcus (PSSP 28 strains, PISP 28 strains, PRSP 17 strains), 67 strains of Haemophilus influenzae (BLNAS 43 strains, BLNAR 20 strains, BLPAR 3 strains, BLPACR 1 strain) and 61 strains of Moraxella catarrhalis. Sixty-one point six percent of pneumococci and 35.8% of Haemophilus influenzae were drug-resistant strains. The comparison revealed the increase in the ration of drug-resistant strains among Haemophilus influenzae.

The approved dosage for CFTM-PI is 9-18mg/kg, and it has rather wide range. In our trial, 18mg/kg (t.i.d) was administered for 7 days, and the efficacy was evaluated on the day 7. In 68 patients excluding those who did not complete the trial, there were 17 cases of complete response, 39 cases of partial response, 8 cases of minor response and 4 cases of no

response, and the response rate (CR+PR) was 82.4%. As for the clinical efficacy against individual bacteria, the efficacy was higher in the patients with *Haemophilus influenzae* infection only. CFTM-PI was thought to be useful in treating pediatric acute otitis media in patients who do not respond to penicillin treatment, especially if *Haemophilus influenzae* infection is suspected.

はじめに

われわれは2001年小児急性中耳炎患者の上咽頭菌検査を行い、その結果を報告した¹⁾。当時検出された肺炎球菌78株のうち *Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae* (PRSP) は3株、*Penicillin-intermediate resistant Streptococcus pneumoniae* (PISP) は38株で耐性菌の割合は52.6%であった。その後4年が経過し、検出菌にどのような変化があるのか再度検討したので報告する。治療薬にはCefteram Pivoxil (CFTM-PI) を用いた。現在小児急性中耳炎の第一選択薬にはAmoxicillin (AMPC) またはAmoxicillin/clavulanate (AMPC/CVA) が推奨されている。これら抗菌薬の投与で効果の認められない場合、第3世代セフェム系抗菌薬の増量投与が検討される場合がある。CFTM-PIは1日の承認投与量が9～18mg/kgと幅がある薬剤である。そのため第2選

択薬として、特に倍量投与する際には使用しやすい薬剤と思われる。今回は小児急性中耳炎に対する第2選択薬としてCFTM-PIが適当であるかについて、その臨床効果から検討した。

対象・方法

2004年3月から2005年4月までに昭和大学病院、ならびに東京都城南地区の診療所4カ所を受診した経口抗菌薬の治療対象となる10歳以下の小児急性中耳炎83例である。男児42例、女児41例で1歳代が20例と最も多く、平均年齢は3.2歳であった。鼓膜チューブ留置例、その他合併症のある症例は含まれていない。

菌検査は鼻汁を吸引除去後、トランスワブを用いて上咽頭から採取した。検体は全例三菱化学ビーシーエルに集め、細菌の分離、同定を行った。治療は全例にCefteram Pivoxil (CFTM-PI) を1

Table 1 Determination of response

Complete Response : Patient showed clear tendency for improvements in main symptoms (for fever, below 38°C) by Day 1, and the most of symptoms disappeared by Day 3.
Partial Response (Effective) : Patient showed clear tendency for improvements in main symptoms (for fever, below 38°C) by Day 3, and the most of symptoms disappeared by Day 5.
Minor Response : Patient showed improvements in main symptoms, but the improvements were not observed by dates defined for Partial Response.
Ineffective (No change/progression) : Patient did not show any improvement, or the symptoms became worse.
The start of administration as Day 0.

日量18mg/kg/分3で7日間投与した。症例に応じて、適宜、鼓膜切開を併用した。治療効果は原則7日目にTable 1の判定基準で判定した。その他症状、局所所見をTable 2の基準でスコアリングし、この変化についても検討した。

患者の背景

患者の背景因子として年齢、保育園への通園歴、1年以内の中耳炎の罹患歴、1ヵ月以内の抗菌薬の投与歴について問診表より検討した。その結果83例中2歳以下の症例は37例(44.6%)、3歳以上が46例(55.4%)であった。保育園の通園歴のある症例が34例、無い症例が33例であった。1ヵ月以内に抗菌薬の投与歴のある症例は25例、無い症例は38例、1年以内の中耳炎の罹患歴のある症例は34例、無い症例は34例であった。

Table 2 System of scoring

	findings/score	0	1	2
item A	earache/crying	absent	mild	severe
	fever	< 37 °C	37°C~	38°C~
B	otoscopy			
	redness	absent	mild	severe
	light reflex	normal	reduced	absent
C	swelling	absent	mild	severe
	rhinorrhea	absent	mild	severe
	character	serous	mucoid	purulent
	post nasal discharge	absent	mild	severe

細菌学的検討

83症例から101検体を採取し、総検出株数は223株であった。肺炎球菌73株(32.7%)、インフルエンザ菌67株(30.0%)、モラクセラカタラーリス菌61株(27.4%)、黄色ブドウ球菌18株(8.1%)、化膿連鎖球菌4株を検出した。肺炎球菌73株のうちNCCLSの基準によるPSSPは28株、PISP 28株、PRSP 17株で耐性菌は45株、肺炎球菌全体の61.6%であった。インフルエンザ菌67株中BLNAS (β -lactamase non-producing ampicillin-sensitive) 44株、BLNAR (β -lactamase non-producing ampicillin-resistant) 20株、BLPAR (β -lactamase producing ampicillin-resistant) 3株、BLPACR (β -lactamase producing CVA/AMPC resistant) 1株を検出した。耐性菌は23株、インフルエンザ菌全体の35.8%であった。2001年は肺炎球菌の耐性菌の割合は52.6%、インフルエンザ菌の耐性菌の割合は16.9%であった(Fig. 1)。4年の間にインフルエンザ菌の耐性菌が特に増加していた。

背景因子による耐性菌の検出頻度について検討した。2歳以下の症例からPISPを15株、PRSPを4株検出した。3歳以上の症例はPISP 6株、PRSP 3株で、2歳以下の症例でPISPならびにPISP + PRSPの検出頻度が有意に高かった(p<0.05)。インフルエンザ菌の耐性菌の検出頻度

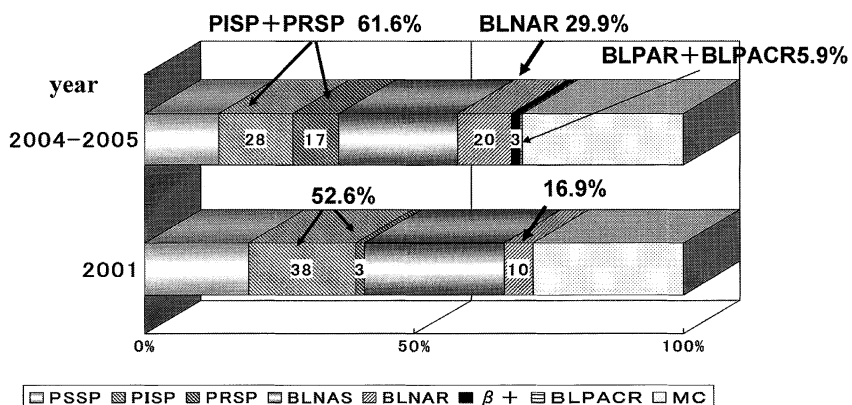


Fig. 1 Comparison of nasopharyngeal culture

は年齢に差が認められなかった。その他保育園の通園歴、抗菌薬の投与歴、中耳炎の既往で耐性菌検出頻度に差は認められなかった。これらは2001年と同様の傾向であった。

治療効果について

CFTM-PIを投与した治療効果について脱落例15例（再診せず6例，他疾患に罹患2例，投与量変更2例，その他5例）を除いた68例（男性35例，女性33例平均3.16歳）で検討した。CFTM-PI単独治療例36例，CFTM-PIと鼓膜切開併用例31例，CFTM-PIと点耳薬併用例1例である。投与7日目で治療効果を判定すると著効17例（25%），有効39例（57.4%），やや有効8例，無効4例で有効以上82.4%であった。副作用を認めた症例は下痢2例，薬疹2例でいずれも軽症であった。

患者背景因子別治療効果

年齢別に治療効果を検討すると，著効例は3歳以上で13例35.1%，2歳以下では4例12.9%で3歳以上に多い傾向であったが統計学的な有意差は認めなかった。その他保育園の通園歴，中耳炎の既往，抗菌薬の投与歴の有無で治療効果に差は認められなかった。

検出菌別治療効果

肺炎球菌，インフルエンザ菌ともに感性菌と耐性菌の間に治療効果に差は認められなかった。単

独感染，混合感染かで効果を比べるとインフルエンザ菌単独感染では著効が8例，肺炎球菌単独感染では2例で，有意にインフルエンザ菌単独感染の症例に著効例が多かった（ $P<0.05$ ）。

スコアの変化について

症状，局所所見をTable 2の基準でスコアリングした。全症例の初診時平均スコアは 9.5 ± 2.8 であった。患者背景とスコアの変化を検討した。年齢では2歳以下の症例のスコアは初診時，3日目で3歳以上の症例に比べ優位に高かった。保育園の通園歴で検討すると保育園児の方が初診時，7日目のスコアが有意に高い結果であった。さらに項目別に検討するとA，B項目（全身所見，鼓膜所見）は7日目に有意差が認められず，C項目（鼻所見）で7日目に有意差を認めた。保育園児では鼻症状の改善が悪いと推察される。抗菌薬の投与歴，中耳炎の既往歴でスコアの変化に差は認められなかった（Table 3, 4）。鼓膜切開はそれぞれの主治医の判断で症例に応じて行われた。切開施行例は全例A，Bスコアが5以上の症例であった。A，Bスコアが5以上の症例について鼓膜切開の有無でスコアの変化を検討した。初診時にスコアに有意差はあったが，7日目のスコアに有意差は認められなかった（Table 5）。

考 察

上咽頭からの菌検査の結果は2001年と比べ，肺

Table 3 Background and Score

background	N	score (Day0)	T test	score (Day3)	Ttest	score (Day7)	Ttest
<2years	31	10.3	P<0.05	5.0	P<0.05	3.3	NS
3years>	37	8.8		3.6		2.5	
day care	34	11.2	p<0.001	4.7	NS	3.6	P<0.05
home	27	7.6		3.8		2.0	
medicine	25	10.4	NS	4.7	NS	3.3	NS
no medicine	38	9.2		4.0		2.6	
otitis	34	10.0	NS	4.7	NS	2.9	NS
no otitis	34	9.0		3.7		2.8	

Table 4 Nursery school and score

item	background	N	score (Day0)	Ttest	score (Day3)	Ttest	score (Day7)	Ttest
A,B	day care	34	7.7	p<0.001	2.5	NS	1.9	NS
	home	27	5.0		2.1		1.4	
C	day care	34	3.5	p<0.05	2.2	NS	1.7	p<0.01
	home	27	2.7		1.8		0.6	

Table 5 Therapy and Score

therapy	N	score (Day0)	Ttest	score (Day3)	Ttest	score (Day7)	Ttest
CFTM	20	6.6	P<0.001	2.5	NS	1.4	NS
CFTM +myringotomy	31	8.1		2.5		2.0	

肺炎球菌の耐性菌の検出割合に大きな変化はなく、インフルエンザ菌の耐性化が目立った (Fig. 1). 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における急性化膿性中耳炎の結果²⁾をみると、検出菌は肺炎球菌58株 (24.1%), インフルエンザ菌66株 (27.4%) でわれわれの結果の方が肺炎球菌, インフルエンザ菌の検出割合が多い。これはサーベイランスの結果には成人例も含まれていると思われる。耐性菌の検出割合はサーベイランスでは肺炎球菌はPISP 39.7%, PRSP 19.9%であったが、特に5歳以下の中耳炎では84.2%と高率であった。インフルエンザ菌はBLNAR 47.1%, BLPAR 3.2%で年齢による差は認められていない。われわれの耐性菌の検出割合は肺炎球菌, インフルエンザ菌ともにサーベイランス結果より低い結果であった。しかし全国的な傾向と同様, インフルエンザ菌の耐性化が著明であり注意を要すると思われた。

CFTM-PIを投与した効果は有効以上82.4%であった。患者背景と有効率に明らかな相関はなかったが、インフルエンザ菌単独感染症での有効

率が高いことが認められた。小児急性中耳炎では抗菌薬の第一選択薬としてペニシリン薬が推奨されている。ペニシリン薬で効果の認められない場合、特にインフルエンザ菌感染を考える場合にCFTM-PIは有用であると考えられる。

また承認投与量に幅があり、倍量投与が必要な場合でも使用されやすいと思われる。

症状、所見の変化をスコアで検討すると、2歳以下、保育園児では初診時のスコアが高く、保育園児では7日目、特に鼻症状のスコアが高い結果であった。保育園児では特に鼻症状の改善が不良である結果で、抗菌薬の投与のみでなく、鼻処置など局所治療も大切であると考えられた。

参 考 文 献

- 1) 小林一女, 洲崎春海, 古屋英彦他: 小児急性中耳炎の重症度と上咽頭菌検査結果. 日耳鼻感染誌 20: 124-128, 2002
- 2) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田恂他: 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. 日耳鼻感染誌22: 12-23, 2004

質疑応答

質問 原測保明 (旭川医大)

リスク因子を有しない症例に対してもCDTRの倍量投与していますが, この治療を第一選択として良いのでしょうか.

応答 小林一女 (昭和大)

急性中耳炎の第一選択薬はPCと考えている. PCが使用できない又は無効な症例に対し投与する場合, 承認投与量に幅のある薬剤CFTMが, 適当かどうか検討した.

今回の検討で無効であった症例, 特に0~1歳児へは抗菌薬の静脈投与が必要とも考える.

連絡先: 小林 一女

〒142-8666

東京都品川区旗の台1-5-8

昭和大大学耳鼻咽喉科

E-mail hitomek@med.showa-u.ac.jp