

肺炎球菌による最重症の中耳炎および 中耳炎合併症に対する静注用抗菌薬の選択について

工藤 典代 有本 友季子

千葉県こども病院耳鼻咽喉科

Selection of Intravenous Antimicrobial Agents Effective for Crucial Otitis Media and Otitis Media-Related Complications, Mastoiditis

Fumiyo KUDO, Yukiko ARIMOTO

Division of Otorhinolaryngology, Chiba Children's Hospital

More than 90% of mastoiditis in infants are caused by *S.pneumoniae*, especially by penicillin-intermittent and/or penicillin-resistant *S.pneumoniae*. In the case of crucial cases that oral antimicrobial agents are not effective, intravenous administration of them is recommended. At the present PAPM/BP has high sensitivity for penicillin-resistant *S.pneumoniae*, however, it is afraid that the sensitivity of them for PRSP would decrease with the increasing use of PAPM/BP. Our research reveals that the sensitivity of PAPM/BP for *S.pneumoniae* in 2004 became less than that in 2003.

In our division the use of PAPM/BP for crucial otitis media or mastoiditis by PRSP was checked, for which ABPC has been intravenously administrated instead of PAPM/BP. The effect of ABPC is so satisfactory for them. Intravenous administration of ABPC (150mg/kg/day) is recommended as the first therapy for these crucial otitis media. Here are also reported the result of sensitivities and clinical courses of some patients.

はじめに

抗菌薬投与や鼓膜切開などの保存治療にも抵抗し、難治化する最重症の中耳炎のなかにはペニシリン耐性肺炎球菌 (PISP, PRSP) による症例が多くみうけられる¹⁾。また、乳幼児の急性乳様突起炎は肺炎球菌による症例が多いことも判明している。最重症の中耳炎や急性乳様突起炎などの合併症が生じた場合、内服薬による治療では限界があり、静注用抗菌薬を選択することになる^{2, 3)}。現在のところPRSPに対するPanipenem/Betamipron

(PAPM/BP) の感受性は良好であり治療効果も明白である。しかし、当然のことながらPAPM/BPの使用頻度の増加により感受性の低下をきたすことが懸念される。PRSPによる急性中耳炎の合併症である乳様突起炎症例でABPC静注により治療できた例を経験し、PRSPによる静注薬の第一選択をABPCとしも良いのではないかと考えた。当院の肺炎球菌のABPC, PAPM/BPに対する感受性結果を示し、最重度の急性中耳炎や乳様突起炎に対する抗菌薬治療について考察し報告する。

症 例

初診時：3歳7か月（男児）

家族歴：特記すべきことなし

既往歴・成育歴：特記すべきことなし

現病歴：某年5月21日39度の発熱と左耳痛あり，近医小児科でCFTM-PI（Ceftem pivoxil トミロン®），タベジール®，ムコダイン®を処方された。翌22日左耳痛増強し，夜には左耳介後部が腫脹してきた。23日近医耳鼻咽喉科を受診し急性乳様突起炎の疑いで当科を紹介され受診となった。

初診時所見：右鼓膜発赤あり，滲出液貯留を認め中等度の急性中耳炎であった。左鼓膜は発赤高度，腫脹は全野に及び鼓膜所見から重症の急性中耳炎と診断した。左耳介は聳立しており耳介後上部の発赤腫脹があり，疼痛が高度で触診も出来ない状態であった。

検査結果：左鼓膜切開後の中耳液と鼻汁からPRSPが検出された。CRPは20.16，白血球数は25800であった。なお検出された肺炎球菌の薬剤感受性を微量液体希釈法により調べると最小発育阻止濃度（単位 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）はPCG 2，ABPC 2，FRPM（Faropenem）0.5，VCM（Vancomycin） <0.5 ，CDTR（Cefditoren）0.5，CLDM（Clindamycin）0.25，CTX（Cefotaxime）1，PAPM（Panipenem） <0.06 ，EM（Erythromycin）2，TFLX（Tosufloxacin）0.25，TEIC（Teicoplanin，ダゴシッド®） <0.25 （であった。中耳，側頭骨のCT画像をFig. 1に示した。

治療経過：入院の上，静脈路を確保しABPC150mg/kg/日を分3で静注した。鼓膜の腫

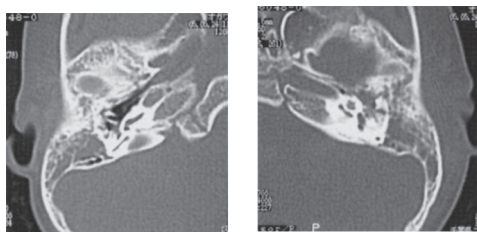


Fig. 1 CT findings in acute mastoiditis on his first visit.

脹と中耳粘膜の腫脹があったためdexamethasone（デカドロン®）2mg/日を分2で入院翌日から2日間投与した。入院翌日には耳介後上部の発赤腫脹は軽減し触診しても痛みを訴えない程度になり，3日目には耳介後上部の発赤腫脹は消失した。ABPCで効果があると考えABPCの投与を続行した。両側鼓室に含気化も見られてきたため7日目に退院となった。退院時のCRPは0.1以下であった。

肺炎球菌の薬剤感受性結果について

2004年に当院で検出された肺炎球菌201株の感受性検査結果からPSSP（PCGのMICが $0.06\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下）は11.0%，PISP（PCGのMICが 0.1 以上 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下）57.7%，PRSP（PCGのMICが $2\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上）は31.3%であった（Fig. 2）。

注射薬として使用するABPCに対する感受性は

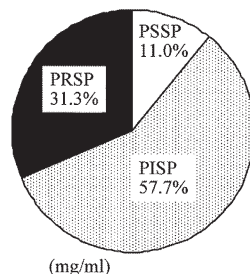


Fig. 2 Streptococcus Pneumoniae isolated in 2004.

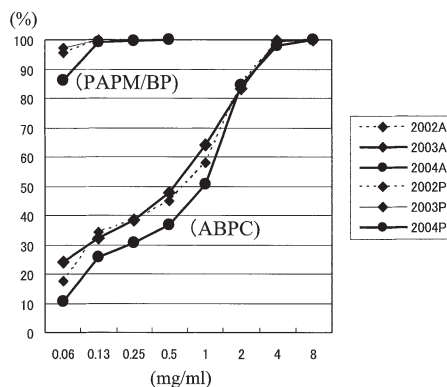


Fig. 3 Transition of sensitivities against ABPC and PAM/BP form 2002 to 2004.

Fig. 3に示すように、2002年、2003年と比較し、2004年では感受性の低下が明らかであるが、累積では2002年からの3年とも2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で85%となっており、この3年間で変化は認められない。

一方、PAPM/BPの感受性は図2に示すように2002年、2003年と比較し2004年は低下しており、PAPM/BPの濃度が0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では86.1%に減少している。0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では100%となるものの、2003年までは0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で累積百分率は100%であったため、高濃度でなければ効果がない肺炎球菌の株が出現してきたことを意味している。

考 察

1. ペニシリン耐性肺炎球菌による最重症の急性中耳炎及び乳様突起炎に対する静注用抗菌薬の選択について

2003年の当院における187株ではPSSPが23.5%、PISPが50.3%、PRSPが26.2%であった⁴⁾ことからペニシリンに対する感受性が低下し、耐性が進んでいることが容易に理解できる。これは内服による抗菌薬治療に抵抗し難治化が進んでいる一因となっている^{4, 5)}。また、当科の検討では急性乳様突起炎の80%以上はPISP、PRSPにより生じることが判明しており²⁾、糸数らの報告でもPISP、PRSPの関与が大きいことがわかる⁶⁾。

急性中耳炎で静注を行う場合は最重症、すなわち内服による抗菌薬治療（高容量投与⁷⁾も含め）に抵抗する例や合併症を来した場合である⁸⁾。PRSPに対してはPAPM/BPは感受性が良好であり著効することは以前から明白であり、急性中耳炎合併症には最適と考えていた²⁾。しかしながら、PRSPによる難治性中耳炎などに汎用すれば感受性の低下をみるのも容易に予測できることである。2004年におけるPAPM/BPの感受性が低下していることから、ABPCで効果が期待できる病態であればABPCを入院治療の第一選択薬と考え、出来る限りPAPM/BPの使用を制限したいと考えていた。

一方ABPCの感受性は低下が見られるものの2

$\mu\text{g}/\text{ml}$ であれば累積で85%となることに関してはこの3年間で変化がみられない。静注で用いるならば効果が期待できる濃度であると考えられる。したがって可能な限りABPCを静注薬の第一選択と考えて、急性乳様突起炎の場合にはまずABPCの投与を行って良いと考える。投与量は150mg/kg/日で、分3（8時間毎）で生食水5ccに溶解しゆっくり静注としている。ただし、体重で換算するABPCの一日量は決して成人量を超えてはならない⁹⁾。

2. ステロイドの静注について

当科では入院例にdexamethasone（デカドロン[®]）の静注を行うことがたびたびある。鼓膜の腫脹が高度であり中耳粘膜の腫脹や浮腫が高度の場合には排膿や換気が十分には期待できない。浮腫や腫脹を軽減させるために2 mg/日程度を2～3日間使用している。また鼓膜切開後にリンデロン点耳薬も用いている。浮腫の軽減には効果があると考えている。

3. 肺炎球菌以外の菌による最重症急性中耳炎について

内服抗菌薬にも抵抗する重症の急性中耳炎は肺炎球菌のほかにインフルエンザ菌によることも多い。インフルエンザ菌の耐性化は複雑であり、ABPCの高容量投与で効果がみられるとは限らない。 β -lactamase producing ampicillin resistant (BLPAR)にはclavulanic acid (CVA剤)が有効であるにしても、 β -lactamase non producing ampicillin resistant (BLNAR)や β -lactamase producing ampicillin clavulanic acid resistant (BLPACR)に対しては静注薬の選択は模索中である¹⁰⁾。ただし現在まで急性乳様突起炎症例でインフルエンザ菌が中耳液から検出されたことがなく、急性乳様突起炎であれば肺炎球菌が起炎菌と考えABPCから開始してよいと考える。

ま と め

年々高度耐性化を示す肺炎球菌による急性中耳炎の合併症と、内服では治療が出来なかった最重

症の急性中耳炎に対し、ABPCの静注でも十分に対処できることを述べた。PAPM/BPの汎用によりさらにPAPM/BP耐性の肺炎球菌が増加することが懸念される。薬剤感受性検査でもABPCは静注で使用すれば十分な血中濃度が期待でき、出来る限りABPCで対処すべきと考えている。

参 考 文 献

- 1) Agrawal S, Husein M, MacRae D : Complications of otitis media: an evolving state. J Otolaryngol. 34 Suppl 1 : 33-9, 2005
- 2) 工藤典代 : 急性乳様突起炎. JOHNS 19(5) : 661-664, 2003
- 3) 鈴木里香, 鈴木葉子, 村田光範 : 当院の過去10年間における急性乳様突起炎10症例について. 小児感染免疫12(3) : 173-178, 2000
- 4) 工藤典代 : 小児急性中耳炎が難治化しているのはなぜか? 化学療法の領域21(1) : 18-24, 2005
- 5) 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 : 595 - 605, 2003
- 6) 糸数哲郎 (中頭病院), 田中克典 : 乳幼児急性乳様突起炎の4例. 耳喉頭頸74(7) : 461-465, 2002
- 7) 富山道夫 : 小児重症急性中耳炎症例に対するアモキシリン増量投与法の検討. 日耳鼻感染症誌22(1) : 42-29, 2004
- 8) 工藤典代 : 抗菌薬治療の急所. 小児内科37(2) : 236-240, 2005
- 9) 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
- 10) 工藤典代, 有本友季子 : BLPACRによる難治性中耳炎. 日耳鼻感染症誌22(1) : 57-60, 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