

小児急性中耳炎診療ガイドライン(案)の有効性, 安全性について

菅原 一真 綿貫 浩一 竹本 成子
橋本 誠 下郡 博明 山下 裕司

山口大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科学分野

Clinical Evaluation of the Treatment Based on the Guideline for Pediatric Acute Otitis Media

Kazuma SUGAHARA, Koichi WATANUKI, Shigeko TAKEMOTO,

Makoto HASHIMOTO, Hiroaki SHIMOGORI, Hiroshi YAMASHITA

Department of Otolaryngology, Graduate School of Medicine Yamaguchi University

The new guideline for pediatric acute otitis media was proposed in 2005. The guideline suggested that high dose of oral antimicrobial drugs should be used for severe acute otitis media. This study was planned to evaluate the safety and efficacy of the treatment based on the new guideline. One hundred two children suffered from severe acute otitis media received high dose of antibiotics clavulanic acid-amoxicillin (AMPC/CVA) or cefditren pivoxil (CDTR-PI) orally in 6 hospitals. The clinical efficacy of high dose of AMPC/CVA and CDTR was 80% and 87%, respectively. Severe side effects of the treatment did not appear; though a few patients received AMPC/CVA had mild diarrhea. These results suggest that the administration of high dose of antibiotics is one of the useful and safe treatments for severe acute otitis media.

はじめに

近年の薬剤耐性菌の増加に伴って、小児急性中耳炎においては、難治例、反復例が多く、診療に難渋する症例をよく経験する。2005年、急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会により小児急性中耳炎診療ガイドライン(案)が提唱された¹⁾。本ガイドラインでは、小児急性中耳炎の起炎菌として薬剤耐性株が増加している今日の現状を考慮し、重症例、中等症例において抗生剤の投与量が通常量より多く設定されている。本ガイドラインに沿った診療を行う際に、治療法の安全性や有効性については十分検討する必要がある。今回、

我々は山口県内の複数の施設において、本ガイドラインを用いた臨床研究を行ったので、文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

対象は2006年1月からの5か月間に、当科と山口県内の研究協力施設(Table 1)を初診となり、本研究に同意の得られた15歳未満の急性中耳炎症例102例(3歳以上69例:中等症31例,重症:38例,3歳未満:中等症2例,重症31例)である。反復性中耳炎を除外するため、過去1ヶ月以内に急性中耳炎の治療を受けたものは除外した。

初診時に重症度分類, 起炎菌検索を行い, 同時に小児急性中耳炎診療ガイドラインに準じた治療を開始した. プロトコールをFig. 1に示す. 中等症の場合, 初診時, アモキシシリン (AMPC) 常用量を3日間投与し, 再診時に無効と判定された症例について, クラバン酸カリウム・アモキシシリン (AMPC/CVA), またはセフジトレン ピボキシル (CDTR-PI) を投与した. 重症の場合, 初診時よりAMPC/CVA, またはCDTR-PIを投与した. ガイドラインでは, 鼓膜切開等の処置を併用することを考慮するよう記載されているが, 今回の検討では薬剤の有効性を観察するため, 鼓膜切開は2回目以降の受診日に検討し, 薬物のみで加療を開始した. また, 併用可能薬剤は, 常用量のアセトアミノフェンとビオフェルミンのみとした.

起炎菌検索のため上咽頭より, 初診時, 初回抗菌薬投与終了時, 第2回抗菌薬投与終了時に細菌検査を行った.

有効性, 安全性については, 102例の中から, 高用量投与を行わなかった症例, 抗菌薬による治療が無効で鼓膜切開等を併用した症例を除外した70例について検討した. プロトコールの最終受診日に, 耳鼻咽喉科領域抗菌薬薬効判定基準に従って評価した. 安全性については, 各受診日に日本化学療法学会の「抗菌薬による治療症例における副作用・臨床検査異常値の判定」に順じて判定した.

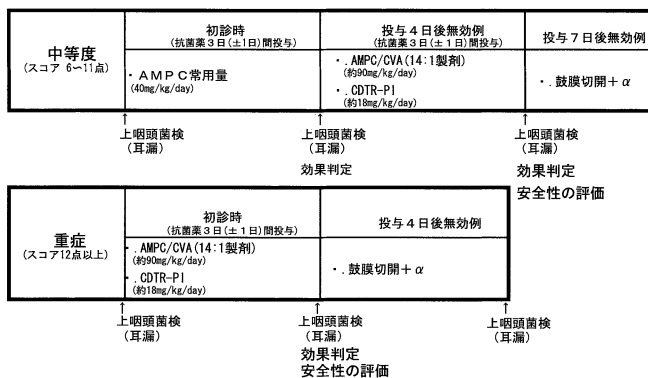
結 果

今回の検討で得られた上咽頭よりの検出菌を Fig. 2, Fig. 3に示す. 初診時に中等症, 重症に分類されたいずれの群でも, 初診時の細菌検査では, いわゆる3大起炎菌といわれる *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*が大部分を占めた. 中等症においては, 抗菌薬の投与とともに検出される菌株は減少していたが, *H. influenzae*はほとんど減少せず, 3回目の受診まで残存する傾向を認めた. 一方, 初診時より抗菌薬の高用量投与を行われた重症例では, 各起炎菌が同じように減少してゆく傾向が認められた. 一方, 年齢と検出菌の検討 (Fig. 3) では, 3歳以上の症例において, 抗菌薬による治療とともに各起炎菌が減少する傾向であったが, *H. influenzae*は3回目受診時でも残存する傾向を認め, 起炎菌に占める割合は増大していた. 重症例が大部分を占める3歳未満の群では,

Table 1 Facilities for research

施設名	担当医師
耳鼻咽喉科クリニック厚南	井上英輝
おがたクリニック耳鼻咽喉科・眼科	緒方正彦
坂本耳鼻咽喉科	坂本邦彦
耳鼻咽喉科しみず医院	清水敏昭
ひよしクリニック	日吉正明

(順不同)



※投与量は成人量を上限とした。

Fig. 1 Study design

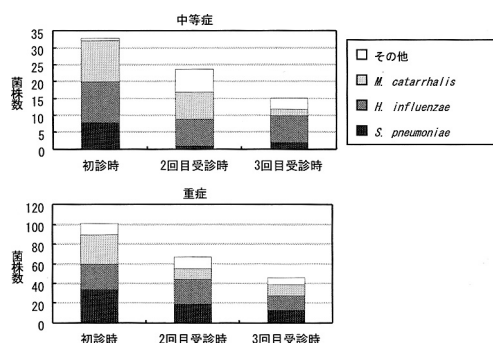


Fig. 2 The relationship between isolated bacteria and severities in nasopharynx

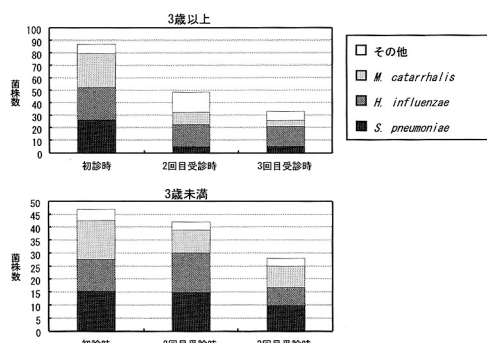


Fig. 3 The relationship between isolated bacteria and ages in nasopharynx

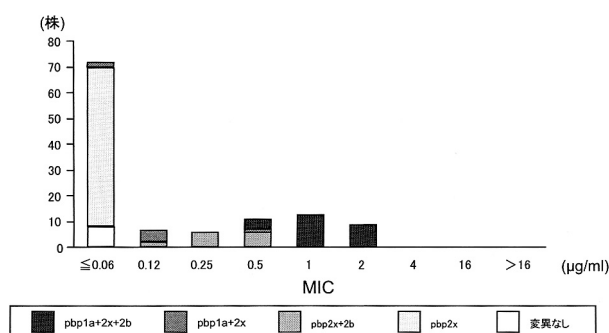


Fig. 4 The sensitivities and resistance genes of *S. pneumoniae*

3回目の受診時でも検出菌が減少しておらず、低年齢症例の難治性を示唆する結果であった。

今回の検討で検出された*S. pneumoniae*のペニシリンGに対する薬剤感受性分布をFig. 4に示す。今回検出された*S. pneumoniae*はMIC 0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下からMIC 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の間に分布していた。MIC 0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に大部分が分布していたが、その大部分がpbp2x, pbp1a, pbp2bのひとつ以上に遺伝子変異を認め、遺伝子変異を全く認めない菌株は2株のみであった。

有効性については、中等症症例では、CDTR-PI, AMPC/CVAの高用量投与に至った症例が少なかったため11例の検討ではあるが、全ての症例で「やや有効」以上の結果であった。重症例では、CDTR-PI, AMPC/CVAを投与された症例の両群ともに無効例が存在した。「やや有効」までを含めると、CDTR投与群で80%、AMPC/CVA投与群で87%の症例で改善が得られた (Table 2)。

有害事象については、服用を継続できない副作用がAMPC/CVAを処方された症例において5例(下痢4例, 発疹1例)が認められた (Table 3)。いずれも整腸剤の投与や薬剤の変更により3日以内に改善しており、軽度の副作用であった。

考 察

小児急性中耳炎は、日常診療においてしばしば遭遇する疾患である。細菌感染が病因の中心であることから、治療として抗菌薬の投与が広く行われてきた。近年、我が国では起炎菌の薬剤耐性化が進んでおり、急性中耳炎の遷延化、難治化が懸念されている。小児急性中耳炎診療ガイドライン(案)は、我が国独自の課題をふまえて作成された¹⁾。その中で、中等症のペニシリン初回投与無効例や重症例では、抗菌剤の増量投与を行うことが示されている。小児に対して、小児に抗生剤の増量投与を行う場合、その安全性や有効性について

では、今後も充分検証する必要があると考え、本研究を計画した。

小児急性中耳炎を対象としたAMPC/CVA、CDTRの高用量投与については、既にいくつかの施設で検討され、報告されている²⁻⁴⁾。伊藤ら³⁾は、小児急性中耳炎において耐性菌が検出された症例についてCDTRを18mg/kg/dayを投与して検討している。これによるとPRSPやBLNRで85%前後の改善率と報告している。また杉田ら²⁾はAMPC/CVAを90/6.4mg/kg/dayで投与して検討しているが、*S. pneumoniae*で100%、*H. influenzae*で94%と報告している。木村ら⁵⁾は、治療無効例にCDTRを18mg/kg/dayで投与し、効果を認めたと報告している。本研究での有効率は、中等症のAMPC投与無効例で100%、重症例でのCDTR投与群80%、AMPC/CVA投与群87%であり、過去の報告と比較して妥当な結果であったと考える。ただし、重症例の中には、抗生剤の高用量投与のみでは改善しない例が存在しており、このような難治例には、抗生剤の点滴や、鼓膜切開、鼓膜チューブ留置などの治療への変更する必要性が示唆された。

安全性については、我々の結果では、AMPC/CVA投与群44例中、下痢4例、発疹1例を認めた。杉田らの報告²⁾では、副作用の判定基準が異なるので正確に対比できないが、軽微なものを含めると34%に下痢が出現したとされている。一方で、CDTRの投与では、明らかな副作用を認めなかったが、須藤らの報告⁶⁾ではCDTR投与後の下痢の出現率は269例中11例(4.09%)であった。高用量投与を行う場合、下痢などの副作用につき投与前に正しく説明を行い、副作用が出現した場合に正しく対応することが必要である。ただし、投与量によって副作用の出現率に有意な差は認められなかったとの報告もあり、高用量投与は重症例や難治例に対しては、積極的に試みるべき治療のひとつとなると考えられた。

今回検討した症例より検出された*S. pneumoniae*の薬剤感受性に関する検討では、ペニシリンGに対してはMIC 0.06 µg/ml以下に大部分が分布していた。これは最近の報告^{7, 8)}と比較すると、やや多い印象であるが、そのほとんどの株が薬剤耐性に関連した遺伝子変異を持つことから遺伝子学的には薬剤耐性化が進んでいることが示唆された。

Table 2 The rate of improvement

《中等度》		最終改善度				中耳分泌物 (有り)	
薬剤名	症例数	著効	有効	やや有効	無効	投与前	投与後
CDTR-PI	6	2	2	2	0	6	1
AMPC/CVA	5	4	1	0	0	5	0
《重症》		最終改善度				中耳分泌物 (有り)	
薬剤名	症例数	著効	有効	やや有効	無効	投与前	投与後
CDTR-PI	20	3	4	9	4	18	11
AMPC/CVA	39	12	14	8	5	36	17

Table 3 The rate of side effects

CDTR-PI	0例
AMPC/CVA	5例 (内訳) 発疹 1例 下痢 4例

参 考 文 献

- 1) 喜多村 健, 小林俊光, 高橋 姿, 他: 小児急性中耳炎診療ガイドライン (案). 日耳鼻 108: 495, 2005
- 2) 杉田鱗也, 岩田 敏, 馬場駿吉: 高用量アモキシリン/クラバン酸製剤の有用性 - 小児中耳炎を対象とした多施設共同臨床試験 -. 新薬と臨床 54: 1056-1072, 2005.
- 3) 伊藤真人, 吉崎智一, 西村俊郎, 他: 急性中耳炎に対するCDTR-PI増量投与の検討. 耳鼻臨床 93: 509-516, 2000.
- 4) 伊藤真人, 古川 侃: 鼻咽腔から肺炎球菌・インフルエンザ菌が検出された急性中耳炎に対するセフトロンの増量投与の検討. The Japanese Journal of Antibiotics. 54: 37-38, 2001.
- 5) 木村充宏, 片岡真吾, 清水保彦, 他: 急性中耳炎における細菌学的検討と臨床効果. Otol Jpn 14: 668-675, 2004.
- 6) 須藤 梢, 岸部和也, 藤川弘之, 他: Cefditoren pivoxilの市販後特別調査 (第1報) - PRSP, BLNAR感染症との関連について -. Chemotherapy 49: 185-204, 2001.
- 7) 鈴木正樹, 小上真史, 保富宗城, 他: 耳鼻咽喉科感染症サーベイランスにおける検出菌と耐性遺伝子. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 23: 71-75, 2005.
- 8) 小林一女, 洲崎春海, 工藤葉子, 他: 小児急性中耳炎の起炎菌の変化と治療. 耳鼻臨床 99: 635-642, 2006.

連絡先: 菅原 一真

〒755-8505

山口県宇部市南小串-1-1-1

山口大学大学院医学系研究科

耳鼻咽喉科学分野

E-mail kazuma@yamaguchi-u.ac.jp