

# 当院における急性中耳炎の細菌学的検討

上 出 洋 介

かみで耳鼻咽喉科クリニック

## A Bacteriological Study on Acute Otitis Media Patients of Our Hospital

Yosuke KAMIDE

Kamide ENT Clinic

### Abstract

In this study, we simultaneously collected middle ear fluid specimens and rhinopharyngeal swabs from pediatric patients with acute otitis media at our hospital who were selected as candidates for myringotomy on the basis of the severity score of “Guideline for diagnosis and management of acute otitis media in children”, in order to compare the profile of the detected bacteria and the detection rate between the middle ear and nasopharynx, assess the resistance of the bacteria detected in the middle ear fluid to antibacterial agents, and determine the difference in the bacterial detection rate between those who had received antibacterial agents and those who had not. Detailed results of the analysis of the middle ear fluid specimens were available as a result of collaboration with the Research Center of the Department of Otorhinolaryngology, Wakayama Medical University

### Results

Bacterial culture of the middle ear fluid specimens and pharyngeal swabs was conducted in a total of 52 pediatric patients with acute otitis media, of which 24 were aged 1 year old. The severity score according to “Guideline for diagnosis and management of acute otitis media in children” was at least 15 points in all of the 52 patients aged 3 years or under in our study.

*Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* were detected from the middle ear fluid in 21 and 17 patients, respectively. The rates of PISP and PRSP among the *S. pneumoniae* according to the MIC were 61.9% and 28.6%, respectively (90.5% in total), showing that the overall rate was the highest in our hospital. The corresponding rates of *H. influenzae* that were classified as low BLNAR, BLNAR, and BLPAR were 5.9%, 58.8%, and 5.9%, respectively.

The sensitivity of the bacteria detected from the middle ear fluid specimens and the nasopharyngeal swabs was 0.81 for *S. pneumoniae* and 0.35 for *H. influenzae*. The positive predictive value of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* was as low as 0.59 and 0.60, respectively.

The bacterial detection rate from the middle ear fluid specimens was 68.4% in the patients who had received antibacterial agents and 81.8% in those who had not received antibacterial agents, the difference being significant.

## はじめに

近年小児急性中耳炎の耳漏、鼻咽腔、中耳貯留液からの検出菌に関する検討や小児急性中耳炎診療ガイドラインの発表、抗菌薬治療法の再検討などいくつかの点で急性中耳炎に対する見直しがなされている。すなわち薬剤耐性菌の急激な増加や初期治療抗菌薬選択、初期治療失敗例に対する抗菌薬選択、投与量の増量、投与方法の見直しの必要に迫られていることによる。今回和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科リサーチセンターと検体解析に協力することで精密な結果が得られることになった。

そこで当院受診者の中で小児急性中耳炎に対して「小児急性中耳炎診療ガイドライン」<sup>1)</sup>の重症度スコアを基準に鼓膜切開適応例に対し、中耳貯留液と鼻咽腔ぬぐい液を同時採取して、両部位での検出菌、検出率の比較、中耳貯留液検出細菌の抗菌薬耐性の検討、抗菌薬前投与と非投与における検出率の違いを検討した。

## 対 象

対象は平成18年1月から同年6月までに発熱、耳痛などで当院を受診し、急性中耳炎と診断された0歳から6歳までの小児とした。中耳貯留液の採取と鼻咽腔からの綿棒による細菌検査の比較検討が主たる目的であるため、鼓膜切開が適応となる症例に限定した。鼓膜切開の適応については「小児急性中耳炎診療ガイドライン」の適応に準じた。すなわち臨床症状のスコアと鼓膜所見のスコア合計が重症と判定された症例とした（一部中等症においても切開を施行した）。

## 検 査 内 容

1. 細菌学的検討では中耳貯留液（MEE）、鼻咽腔（NP）からの検出菌の検出率の比較検討を行う。自然穿孔して外耳道に流出した場合耳漏

は用いず、改めて切開し中耳内から貯留液を採取した。

2. 中耳貯留液から検出された肺炎球菌、インフルエンザ菌のMIC測定と耐性化の検討を行う。
3. 受診前の抗菌薬服用の有無を問う。

## 検 査 施 設

検体の解析は和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科リサーチセンターにて行う。

## 検 体 採 取 方 法

1. 鼓膜麻酔：乳児では鼓膜麻酔液を米粒大の綿球に浸み込ませ切開予定部に留置する。聞き分けができるような年齢であれば鼓膜麻酔液とイオントフォレーゼを用いて麻酔する。
2. 外耳道消毒：イソジン液を用いて外耳道の消毒をおこなう。
3. OtoLAM（日本ルミナス）をもちいたレーザー鼓膜切開（開窓）をおこなう。鼓膜開窓時の出力、直径、照射回数は適宜増減する。
4. 中耳貯留液の採取は鼓膜開窓後 Juhn-Tym Tap（メドトロニックゾーメド社）を用いて吸引採取する。Juhn-Tym Tapに採取された貯留液から細菌用スワブ用に一部分離し常温保存し、ウイルス用綿棒による一部採取をおこない凍結し、残った貯留液も凍結する。
5. 鼻咽腔から細菌用スワブ（栄研2号）ならびにウイルス用綿棒にてぬぐい液を採取する。
6. 中耳貯留液ならびに鼻咽腔細菌検査用スワブは常温にて配送する。ウイルス検査用綿棒の先端が封入された培養保存液ならびにJuhn-Tym Tap内貯留液は冷凍にて配送する。民間配送会社にはシステムの概要と検体輸送などプロジェクトの内容が公開された上で契約しており、採取日の17時までには委託し翌日にはリサーチセン

ターに配送される。

7. 薬剤耐性菌の検出

採取された中耳貯留液から検出された細菌のうち *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, の抗菌薬に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。MICは日本化学療法学会標準法に従い微量液体希釈法を用いて測定した。Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) の判定基準に従い, *S.pneumoniae*についてはPC-G (penicillin-G) に対するMICが0.06  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であるものを感性菌 (PSSP: penicillin susceptible *S.pneumoniae*) , 0.125~1.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ のものを中等度耐性菌 (PISP: penicillin intermediately resistant *S.pneumoniae*) , 2.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を耐性菌 (PRSP: penicillin resistant *S.pneumoniae*,) と判定した。

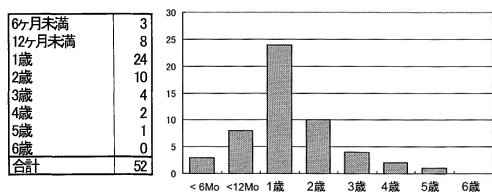


Fig. 1 Age distribution of the patients

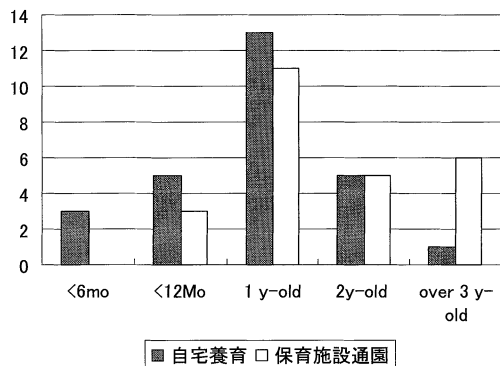


Fig. 2 Distribution of the children in day care or at home

*H.influenzae*については, AMPに対するMICが 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であるものを感性菌, 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ のものを中等度耐性菌, 4.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を耐性菌と判定した。

結 果

1. 対 象

対象となった患児は1歳24名を中心として合計52名であった (Fig. 1)。平均月齢は20.6ヶ月で男児27名, 女児25名で性差は見られなかった。自宅養育と保育施設通園についてもそれぞれ27名, 25名と大きな差は見られなかったが1歳以下では自宅養育が多く, 2歳以上では保育施設通園児が多かった (Fig. 2)。

適応患児の切開側については両側開窓が28例, 片側開窓が24例であった。鼓膜切開の適応は小児急性中耳炎ガイドラインに準拠し, 3歳未満には3点を加点した上で臨床症状と鼓膜所見の点数を加点した。6ヶ月未満で臨床症状スコアが小さいのは体温以外の症状が正確に読み取れないことによる影響である。鼓膜所見では4歳以上を除いて12点に近似であった。合計点数では6ヶ月未満が16点台, 1歳未満から2歳

両側中耳貯留液			
一側	他側		28例 計
<i>S.pneumoniae</i>	<i>S.pneumoniae</i>	9例	14例
<i>S.pneumoniae</i>	<i>M.catarrhalis</i>	1例	
<i>S.pneumoniae</i>	検出不可	4例	
<i>H.influenzae</i>	<i>H.influenzae</i>	3例	8例
<i>H.influenzae</i>	検出不可	5例	
$\beta$ 溶連菌	$\beta$ 溶連菌	1例	1例
検出不可	検出不可	5例	5例

片側中耳貯留液		24例
	<i>S.pneumoniae</i>	7例
	<i>H.influenzae</i>	9例
	<i>M.catarrhalis</i>	1例
	検出不可	7例

Fig. 4 Bacteriological findings in middle ear effusion

		< 6Mo	< 12Mo	1歳	2歳	3歳	4-6歳
3歳未満	3点加点	3.0	3.0	3.0	3.0		
臨床所見スコア		1.3	3.1	2.5	3.0	3.0	2.0
鼓膜所見スコア		12.0	11.8	11.7	12.0	12.0	8.3
総合所見スコア		16.3	17.9	17.2	18.0	15.0	10.3

Fig. 3 AOM score based on clinical severity and tympanic membrane findings

が17点を超え、3歳が15点、4歳以上が10点台であった (Fig. 3)。

2. 中耳貯留液細菌検出結果 (Fig. 4)

両耳開窓を行った28例中肺炎球菌を検出したのは14例であった。そのうち両側で検出された例が9例、一側が肺炎球菌で他側がカタラリス菌を検出したのが1例で、残りの4例では他側からは検出できなかった。

インフルエンザ菌を検出したのは8例で両耳からの検出は3例、片側から検出できなかったのは5例であった。その他両耳開窓例でβ溶連菌検出が1例、両耳とも検出できなかったのが5例であった。

片耳開窓を行った24例中、7例は肺炎球菌、9例はインフルエンザ菌、1例はカタラリス菌、7例が検出できなかった。

3. 薬剤耐性菌の発現頻度 (Fig. 5)

PC-Gに対するMIC値からみると肺炎球菌では21例中PSSP 2例 (9.5%), PISP13例 (61.9%), PRSP 6例 (28.6%) であった。PISPとPRSPを加えた耐性化率は90.5%となった。AMPCに対

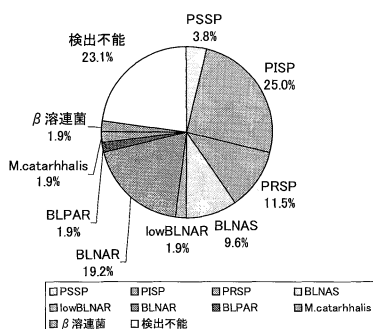


Fig. 5 The isolates from middle ear effusion affect with AOM

するMIC値からみるとインフルエンザ菌については6例 (29.4%) が感性菌で、1例が中等度耐性菌、9例 (64.7%) がBLNARであった。その他にβ-lactamase産生株が1例見られた。

4. 受診前抗菌薬服用と検出率について

抗菌薬服用の有無と菌検出率についてみると服用した群では19例中、13例が検出され検出率が68.4%であった。一方非服用群では33例中、27例から検出され検出率は81.8%と両者に差が見られた。検出されなかった12例中6例が抗菌薬を服用しており、内容ではペニシリン系が4例、セフェム系1例、マクロライド系1例であった。

5. 鼻咽腔ぬぐい液細菌検出結果 (第一検出菌のみ) と起炎菌検出の感度、陽性期待度

ぬぐい液からの第一検出菌を起炎菌候補として選出した結果、肺炎球菌29例、インフルエンザ菌10例、カタラリス菌7例、β溶連菌2例、その他菌種3例、未提出1例であった。

これらの検出菌と中耳貯留液検出菌とを比較した場合、Fig. 6のごとくの結果が得られた。これらの結果から以下の指標が導き出される。

起炎菌決定のための指標である「感度」は中耳貯留液菌検査で菌「陽性」と判定された症例のうち、どれだけ鼻咽腔菌検査で菌「陽性」と判定されたかを示す数値として表せられる。今回中耳貯留液から検出された肺炎球菌は21例であり、17例が鼻咽腔からも検出されており感度は0.81となった (なお未提出例1例は他菌種検出例と想定して算出した)。インフルエンザ菌の場合中耳から17例で、鼻咽腔からは6例のみであったため感度は0.35となった。

一方「陽性期待度」は鼻咽腔菌検査で菌「陽

中耳貯留液	検出数	鼻咽腔ぬぐい液						
		SPN	HI	MC	β溶連菌	他菌種	検出不可	未提出
<i>S.pneumoniae</i>	21	17	1	2	0	0	0	1
<i>H.influenzae</i>	17	6	6	1	1	3	0	0
<i>M.catarrhialis</i>	1	0	0	1	0	0	0	0
β溶連菌	1	0	0	0	1	0	0	0
検出不可	12	6	3	3	0	0	0	0

Fig. 6 Comparison of bacteriological findings in middle ear effusion and nasopharynx

	全体	抗菌薬非服用群		
<i>S.pneumoniae</i>	感度	0.81	感度	0.85
	特異度	0.66	特異度	0.77
	陽性期待率	0.59	陽性期待率	0.69
	陰性期待率	0.85	陰性期待率	0.89
<i>H.influenzae</i>	感度	0.35	感度	0.42
	特異度	0.90	特異度	0.91
	陽性期待率	0.60	陽性期待率	0.71
	陰性期待率	0.76	陰性期待率	0.75

Fig. 7 Sensitivity and positive predictive value

性」と判定された症例のうち、どれだけ中耳貯留液菌検査で菌「陽性」に判定されたかを示す数値として表される。今回は肺炎球菌で0.59、インフルエンザ菌で0.60であった (Fig. 7)。

抗菌薬服用群では貯留液とぬぐい液の菌種のばらつきが多いため非服用分のみで算出した場合、感度は肺炎球菌0.85、インフルエンザ菌0.42、陽性期待率は肺炎球菌0.69、インフルエンザ菌0.71に上昇した。

## 考 察

小児急性中耳炎の難治化が問題となっているが、今回「小児急性中耳炎診療ガイドライン」を基準に鼓膜切開の適応となった症例に対して中耳貯留液と鼻咽腔ぬぐい液からの検出菌との比較検討を行った。

### 1. 患児背景

全例で52名であったが、1歳24名が最も多く、1歳未満が11名、2歳が10名であった。なかでも生後2ヶ月で切開の適応が2例あり、社会的にこの頻度で半年未満の乳児に中耳炎が発症するとしたら極めて大きな問題であり、小児科医での第一段階での発見が重要なポイントになる。性差や自宅養育と保育施設通園には差はなかったが、月齢分布では低月齢に自宅養育、2歳以上に保育施設通園が多かった。1歳未満で3例、1歳台で11例通園しているものの自宅養育においても通園児と同等かそれ以上に切開適応例が存在しているということは注意すべき点である。

### 2. 重症度判定

臨床症状が急性期のピークを過ぎると急激に消退するのに比べて鼓膜所見が改善するにはさらに時間が掛かるという症状の乖離が指摘され<sup>2,3)</sup>、ガイドラインのスコアによる重症度分類では鼓膜所見に強く重み付けがされている。半年未満では臨床症状が一般的な風邪症状などの中に隠れてしまう傾向があり、症状の訴えすら認識されないことが予想されたが今回の結果でも半年未満では1.3点であり臨床症状のみでは保護者から急性中耳炎の認識が軽視される傾向があることが証明された。一方鼓膜所見では医師の判定に委ねられることから4歳以降を除いてほぼ12点であった。内訳では鼓膜全体の発赤4点+鼓膜全体の膨隆8点で共に最高点であり、注意点として耳漏の存在では重複加算しない。結局、専門医が診察した鼓膜所見の重要性が示された結果となった。

### 3. 中耳貯留液からの検出分離菌

当院の2003年の報告では肺炎球菌の耐性化率(咽頭ぬぐい液)は65.6%であった<sup>4)</sup>。2003年全国サーベイランス調査でも59.6%であった<sup>5)</sup>。しかし今回は切開適応例と限定したことと全例が5歳以下であり耐性化率は90.5%に上昇した。ガイドラインでも同じ時期の個人施設では既に耐性化率は89.9%と報告されており<sup>1)</sup>、近年の動向として急激に全国レベルで上昇している可能性が高い。

インフルエンザ菌については2003年全国サーベイランスでBLNAR (ABPCのMIC $\geq$ 1  $\mu$ g/ml) が47.1%検出されていた。当院では今回初の調査でBLNARが64.7%であり既に全国レベルに達していると思われる。

### 4. 受診前の抗菌剤投与

小児科医での治療で改善しないため当院を紹介されるケースが多く、受診前に抗菌薬が投与される例がいることは仕方がない事実である。内容的にはペニシリン系が19例中9例、セフェム系が7例、マクロライド系が3例であり、服

用群 (68.4%) と非服用群 (81.8%) の菌検出率の違いに反映される結果となった。

感度, 陽性期待度を当院と全国サーベイランス<sup>5)</sup>で比較すると肺炎球菌では感度0.81 (当院) 対0.85 (全国), 陽性期待度が0.59対0.34であった。インフルエンザ菌では0.35 (当院) 対0.83 (全国), 陽性期待度が0.60対0.43であった。そこで当院の抗菌薬服用群では中耳貯留液と咽頭ぬぐい液からの検出菌にばらつきが出ており, 感度, 陽性期待度の精度を高めるために非服用群のみで算出するとそれぞれの値は上昇した。しかしこのことはむしろ抗菌薬の先行内服によって細菌叢に変化が出現していることを考える必要がある。

諸家の報告<sup>6,7)</sup>では先行して抗菌剤が投与されている場合, 高率で耐性菌が出現することであったが, 今回の服用群と非服用群では中耳貯留液と鼻咽腔ぬぐい液との検出菌のばらつきはあったものの中耳貯留液からの耐性菌の出現率に差は認められなかった。

#### ま と め

個人診療所で精密な細菌学検討を行なうことは難しいが優れた上位医療施設と共同することで極めて上質な結果を得ることができた。その結果中耳貯留液からは肺炎球菌21例, インフルエンザ菌17例が検出された。MICによる肺炎球菌の耐性化率はPISP61.9%, PRSP28.6%, 計90.5%となり, 当院の過去最高の率となった。インフルエンザ菌はlowBLNAR5.9%, BLNAR58.8%, BLPAR5.9%であった。貯留液とぬぐい液から算出される感度は肺炎球菌0.81, インフルエンザ菌0.35, 陽性期待度は肺炎球菌0.59, インフルエンザ菌0.60と低かった。抗菌薬服用群では中耳貯留液からの菌検出率は68.4%であり, 非投与群では81.8%で明らかな差が認められた。しかし両者の耐性菌出現頻度に差はなかった。

#### 参 考 文 献

- 1) 日本耳科学会, 日本小児耳鼻咽喉科学会, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会: 小児急性中耳炎診療ガイドライン, *Otol Jpn* 16 (suppl 1): P補1-補34, 2006.
- 2) Hotomi M, Yamanaka N, Shimada J, et al: Factors associated with clinical outcomes in acute otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 113: 846-52. 2004.
- 3) Harabuchi Y, Kodama H, Faden H: Outcome of otitis media and its relation to clinical features and nasopharyngeal colonization at the time of diagnosis. *Acta Otolaryngol* 121: 908-914, 2001.
- 4) 上出洋介: 0.1歳を中心とした急性中耳炎の病期分類 (Stage分類) と解析. *日耳鼻感染症研究会誌* 24: 65-72, 2006.
- 5) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 恂, 小林俊光, 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. *日耳鼻感染症研究会誌* 22: 12-23, 2004.
- 6) Block SL, Hedrick JA, Tyler RD, Smith RA, et al: Microbiology of acute otitis media recently treated with aminopenicillins. *Pediatr Infect Dis J*. 20: 1017-21, 2001.
- 7) Brook I, Gober AE: Antimicrobial resistance in the nasopharyngeal flora of children with acute otitis media and otitis media recurring after amoxicillin therapy. *J Med Microbiol*. 54: 83-5, 2005.

## 質 疑 応 答

質 問 富山道夫（とみやま医院）

肺炎球菌とインフルエンザ菌で、上咽頭検出菌と中耳ぬぐい液の一致率が異なる原因について。

応 答

検出率の違いを服用群と非服用群に分けたところ非服用群で感度、陽性期待率が上昇しました。次に、切開の時期との関連の違いを説明することはできませんでした。

質 問 西崎和則（岡山大）

急性中耳炎のいつの段階で、どこから細菌検査を行うか。

応 答

鼓膜切開の時期と中耳貯留液との関連については、抗菌薬が投与される前に上咽頭ぬぐい液による菌検出が望ましい。貯留液からは約80%の確率で検出されますので重症例は早い時期の切開が望ましい。

連絡先：上出 洋介

〒417-0061

静岡県富士市伝法2433-4

かみで耳鼻咽喉科クリニック

TEL 0545-53-3321 FAX 0545-53-3321

E-mail office@kamide-clinic.com