

治療に難渋しCMV感染症を合併した慢性化膿性中耳炎

安達 のどか¹⁾ 坂田 英明¹⁾ 田村 英一郎²⁾
大石 勉²⁾ 飯野 ゆき子³⁾

1) 埼玉県立小児医療センター 耳鼻咽喉科

2) 埼玉県立小児医療センター 感染免疫科

3) 自治医科大学附属さいたま医療センター 耳鼻咽喉科

Chronic Purulent Otitis Media Complicated by CMV Infection

Nodoka ADACHI¹⁾, Hideaki SAKATA¹⁾, Eiichiro TAMURA²⁾, Tsutomu OISHI²⁾, Yukiko IINO³⁾

1) Saitama Children's Medical Center Department of Otolaryngology

2) Saitama Children's Medical Center Department of infection immunity

3) Saitama Medical Center Jichi Medical University Department of Otolaryngology

Introduction : Recently, refractory otitis media has been reported in many infants aged less than 3 years. Various etiological factors such as immune disorders and resistant bacteria are present, and it is often difficult to diagnose and treat this disorder. In this study, we report a 7-month-old girl who was brought to our hospital for bilateral aural discharge, which had persisted for 3 months, and liver dysfunction, and in whom it was difficult to make a definitive diagnosis.

At a previous local clinic, antibiotic treatment was under a tentative diagnosis of drug-induced hepatopathy. Ear lavage, bilateral myringotomy, and bilateral tube insertion were carried out, but aural discharge persisted. Even after antibiotic treatment was discontinued, liver dysfunction persisted.

In our department, cytomegalovirus (CMV), hepatitis A virus (HAV), and hepatitis B virus (HBV) tests were performed under a tentative diagnosis of liver dysfunction associated with viral infection. The CMV test showed IgG (+) and IgM (-). However, via the polymerase chain reaction (PCR) method using urine and blood samples, CMV was detected, suggesting chronic purulent otitis media with CMV infection. This was considered to contribute to liver functional enhancement. A bacterial test revealed PISP. The immune system showed no abnormality. There were no other viruses. Drip infusion of an antibiotic to be excreted via the kidney was started. Marked improvement was achieved, and, after 3 days, aural discharge disappeared. We review the route of CMV infection and the characteristics of antibody appearance. When refractory otitis media with liver dysfunction is observed, appropriate treatment should be selected, considering drug-induced or viral liver dysfunction.

はじめに

近年2歳以下の難治性中耳炎の報告が多く、日常診療では免疫異常や耐性菌など様々な原因が存在するため、しばしばその診断と治療に苦慮する。今回我々は、7ヶ月女児で診断確定に難渋した約3ヶ月間続く両側耳漏と肝機能異常を主訴に来院した症例を報告する。

前医では、薬剤性肝障害の疑いがあったため適切な抗生剤治療ができず、耳洗、両鼓膜切開術、両チューブ留置術を施行するも耳漏は続いていた。また抗生剤中止後も肝機能障害は続いていた。

当科では、肝機能障害の原因にウイルス感染も疑い、サイトメガロウイルス（以下CMV）、A型肝炎ウイルス（以下HAV）、B型肝炎ウイルス（以下HBV）検査を施行した。血中CMVはIgGが陽性、IgMが陰性であったが、尿中・血中PCR検査よりCMVが検出された。他のウイルスは検出されず、細菌検査ではペニシリン中等度耐性肺炎球菌（以下PISP）を認め、免疫系は正常であった。本症例はCMVを合併した慢性化膿性中耳炎と判断し、肝機能亢進の主要原因と考えた。

念のため腎排泄性の抗生剤の点滴治療を開始したところ、著明な改善がみられ3日後に耳漏は消失した。CMVの感染経路や、抗体出現の特徴を含め報告する。

症 例

7ヶ月女児で、出生時に合併症は認めず、今回のエピソード以外に特記する出来事はなかった。生後5ヶ月時に、両側耳漏をみとめ近医耳鼻科を受診し両側急性中耳炎の診断にて抗生剤内服治療を開始した。PISPに対して、セフカペンピボキシル（以下CFPN-PI）やアモキシシリン-クラブラン酸カリウム（以下AMPC-CVA）などが使用された。しかし改善傾向がなく、その後発熱38~40℃が持続したため、総合病院小児科を受診した。採血にて、肝機能が亢進していたため精査治療目的入院となった。

しかし入院後も両側中耳炎の改善傾向なく、

両側耳漏が続いた。小児科での細菌検査結果では、耳漏からPISPが検出された。ウイルスの検査として、CMVは血中IgGが陽性、IgMが陰性であり、他のウイルスは検出されなかった。それらの結果から、CMVの既感染と考え、肝機能異常をきたす原因が他にないことから、薬剤性肝機能障害の疑いとなった。

治療方針として、抗生剤の使用を中止とし肝機能の改善を図ることとなった。中耳炎に対しての治療は、両側鼓膜切開術、両側鼓膜チューブ留置術を施行し、ほぼ毎日局所治療（耳洗）の処置を行っていた。しかし耳漏は約2ヶ月間持続し、薬剤使用中止後も肝機能亢進状態は続いたため、精査加療目的にて当科紹介となった。

当院初診時に施行した検査項目と結果は、CMVの検査結果、血液中PCR（copies/ μ gDNA）より8（単核球中）と少量の検出を認め、尿中PCR（copies/mL）からは 4.9×10^6 と多量に認めた。また臍帯中PCRからは、CMVは検出されず、血中IgG陽性、IgMは陰性であった。他のウイルスは、EBウイルスは血液、尿中ともに陰性、HAV、HBV、C型肝炎（以下HCV）は全て陰性であった。

免疫系の検査としては、IgG2、IgA、IgM、顆粒球数、Mannose Binding Lectin（以下MBL）はすべて正常であり、免疫異常は認められなかった。

耳漏と上咽頭の細菌検査結果からは、PISPを認めた。以上より、後天性CMV感染症を合併した慢性化膿性中耳炎と診断とし、肝機能亢進の主要原因と考えた。

治療方針として、念のため腎排泄性の抗生剤、セファタキシム（以下CTX）点滴にて治療を開始した。治療効果は著明に認められ、2日後に耳漏は半減し、3日後に耳漏は停止した。その経過をTable 1のように示す。

考 察

肝機能異常で耳漏が続く場合、薬剤性の他、TORCH症候群（Toxoplasmosis, Other : HBV,

Table 1 shows Medical treatment procedure and clinical course

	前医	入院	2日目	3日目	7日目
WBC	14000	17800		9800	11000
CRP	0.91	0.42		0.04	0.01
GOT	229	105		65	62
GPT	171	144		72	43
耳漏	多量	多量	少量	消失	(再発なし)
治療	耳洗浄・内服 (2 months) (CFPN-FI, AMPC-CVA)	耳洗浄 点滴 (CTX)		3days	内服 (CDTR) 7days

EBV, Rubella, CMV, Herpes simplex virus)などを疑う必要がある。ウイルス感染症の場合、既感染があっても現在の感染を考慮し、血中・尿中検査が有用と考えられた。

中耳炎の原因は、抗生剤の点滴治療開始後3日ですみやかに改善した点から、CMVそのものというよりは、PISP感染によるものであったと考えられる。今回は、当科受診時に中耳腔よりのCMVは検出できなかったため、中耳炎自体の確定診断まではいたらなかったが、難治化し肝機能が亢進している場合に念頭においておく必要があると考えられる。

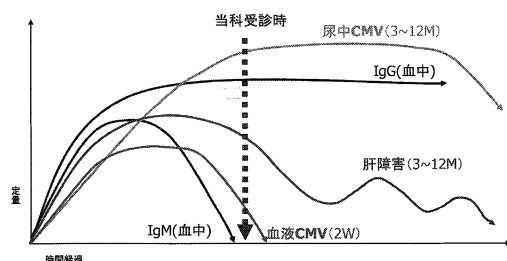


Fig. 1 shows a schematic diagram of clinical course after CMV infection

一般的なCMVの血中IgG, IgM, 血中・尿中のウイルス量の推移をFig.1のように模式図に示した。当科受診時には、CMVの血中IgGが陽性、IgMが陰性で、血液中には少量のウイルスが出現しており、尿中では多量に認められ、肝機能の異常は続いていた状態が考えられる。

ウイルス感染症とは、ヘルペスウイルスを始

めとする多くのウイルスが宿主の侵入局所で増殖し、ウイルス血症を起こし全身に播種し、組織の親和性細胞に感染して様々な臓器障害を起こすことをいう。一般的にCMVの感染経路としては、初感染の場合、潜伏期が4～8週間とされ、上部消化管、泌尿生殖器、気道上皮細胞などの粘膜上皮に進入する。その後、ウイルスは白血球に感染して、肝臓や中耳などの全身組織へと運ばれる。その一連の流れをLeukocyte-associated viremiaという¹⁾。ウイルスが全身の局所に運ばれるため、あらゆる部位に障害(肝機能障害、中耳炎など)を引き起こす可能性があるといえる。

CMV感染症は、欧米先進諸国では思春期までに40%が感染し、その後感染率は加齢とともに毎年1%ずつ増加する。日本では成人に達するまでにほぼ90%が感染すると言われている^{1,2)}。今回の症例は、CMV感染症に伴う中耳炎の合併であるが、他の頻度の多いウイルス感染症には、RSウイルス、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、エンテロウイルス、などが挙げられる^{3~5)}。またそのような呼吸器ウイルス感染症が発症した場合、乳幼児では約20%に急性中耳炎が合併すると言われている⁶⁾。矢野らの報告(2005年)では、鼻咽頭腔拭い液よりの培養で最も多く認められたウイルス感染症は、RSウイルスで86%認められ、CMVは2%であった³⁾。

ウイルス感染症以外で、難治性中耳炎で一般的に多い原因として挙げられるのは、免疫異常(IgGサブクラス欠損, MBL(補体系), 顆粒球減少症)などの他に薬剤耐性菌の産生, Biofilmの形成などがあり、鑑別診断の候補として念頭においておく必要がある。

現在提唱されている、重症中耳炎治療アルゴリズム(小児急性中耳炎診療ガイドライン(日本版)2006)⁷⁾ についての治療法は、①抗生剤内服(5日間) + 鼓膜切開を施行し、効果がない場合、②感受性を考慮し薬剤を変更(5日間) + 鼓膜再切開を施行し、それでも効果がない場合、

③抗生剤点滴（3日間）となっている。

本例は当初、肝機能異常の原因が薬剤性と考えられており、早期に③点滴治療を施行することができなかったため難治化したと予想された。

また、CMVについては前医でも検索されていたが、血中IgG（+）IgM（-）から既感染の判断とし、現時点の感染症は考慮されていなかった。しかし当院にて血・尿中CMVを追加検索することにより、現時点でのウイルス量が測定することにより、ウイルスの動態を予想することができた。

ま と め

今回、7ヶ月の肝機能異常を伴う両側難治性中耳炎の一例を経験した。当初、肝機能異常の原因に薬剤性が疑われたため、抗生剤点滴治療ができず治療に苦慮した。しかし当院にてウイルス系の精査を追加したことにより、CMV感染症と診断がついた。念のため腎排泄性の薬剤を選択し、点滴を開始したところすみやかに中耳炎は改善し、3日後には消失した。

肝機能障害を伴う乳幼児の難治性中耳炎では、薬剤性のみならずウイルスによる難治化も考慮し、主にTORCH症候群（Toxoplasmosis, Other：HBV, EBV, Rubella, CMV, Herpes simplex virus）などを疑う必要がある。治療効果が思わしくない場合は他の原因検索を追加し、点滴治療を含めた適切な治療を選択することが推奨される。

参 考 文 献

- 1) 小児内科：サイトメガロウイルス感染症，大石勉，34（suppl）：985-91，2002
- 2) 日本臨牀：サイトメガロウイルス感染症とその臨床的意義，沼崎啓，56：179-183，1998
- 3) MB ENT：特集・反復性中耳炎ウイルスの関与，矢野寿一，末武光子，56：46-53，2005
- 4) 化学療法の領域：各種ウイルス感染症に合併する急性化膿性中耳炎の発症頻度，遠藤廣子，18：385，2002
- 5) Auris Nasus Lorynx：Relationship between Respiratory Syncytial Virus Infection and Acute Otitis Media in Children, Shun Sagai et al, 31：341-345, 2004
- 6) Clin Microbiol Rev：Importance of respiratory viruses in acute otitis media, Heikkinen T et al, 16：230-241, 2003
- 7) 小児中耳炎のマネジメント（医療ジャーナル社）：小児急性中耳炎診療ガイドライン，山中昇，保富宗城，Chapter 5：230-241, 2006

連絡先：安達 のどか

〒339-8851

埼玉県さいたま市岩槻区馬込2100

埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科

TEL 048-758-1811