

小児急性中耳炎診療ガイドラインに基づく 治療中の起炎菌の変化

菅原 一真 綿貫 浩一 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

The Change of Detected Bacteria in cases of Pediatric Acute Otitis Media

Kazuma SUGAHARA, Koichi WATANUKI, 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 amoxicillin (AMPC) should be used for intermediate pediatric acute otitis media. This study was planned to evaluate the change of the detected bacteria in the treatment based on the guideline. The results showed that *H. influenzae* was detected after the treatment based on the guideline. In addition, the rate of drug resistant *H. influenzae* was higher in the present survey than in the previous survey. These results suggest that the prompt measures were required for the residual bacteria after the treatment based on the guideline.

はじめに

小児急性中耳炎の起炎菌については、全国サーベイランスをはじめとした調査によって詳しく検討されてきている。そのため、臨床医にとっては、抗菌薬を選択する際の重要な情報となりうる。しかしながら、抗菌薬を用いて治療を開始した後の細菌叢の変化について詳細に報告した研究は多くはない。我々は2006年に急性中耳炎診療ガイドライン¹⁾に基づいた治療を行い、治療中の検出菌の変化につき報告した。この中で、中等症においてインフルエンザ菌が除菌できず、残存することを明らかにした²⁾。今回、我々はインフルエンザ菌の治療中による変化と、薬剤耐性について検討したので、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5月までの5か月間（第1期）と2006年10月から2007年4月までの7ヶ月間（第2期）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

Table 1 Facilities for research

研究協力施設

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
ひよクリニック	日吉正明

(順不同)

意の得られた3歳以上15歳未満の急性中耳炎症例(中等症および重症)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。今回検討に用いた各施設の症例数を(Table 2)に示した。

Table 2 Subject Background

対象症例数と期間

	第1期 (平成18年1月~5月)	第2期 (平成18年10月~19年4月)
A施設	32例	9例
B施設	7例	21例
C施設	30例	7例
D施設	17例	21例
E施設	16例	16例
計	102例	74例

初診時に重症度分類, 起炎菌検索を行い, 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。プロトコルを(Fig.1)に示す。中

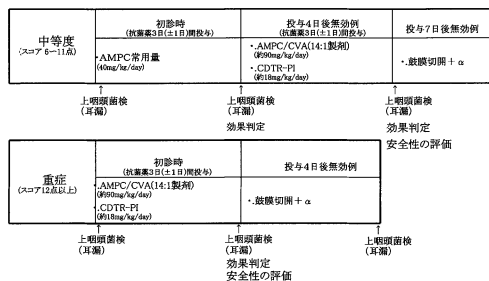


Fig. 1 Study design

等症の場合, 初診時, アモキシシリン (AMPC) 常用量を3 ± 1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), またはセフトレキシム・アモキシシリン (CDTR-PI) を高容量で投与した。重症の場合, 初診時よりAMPC/CVA, またはCDTR-PIを高容量投与した。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ピ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。

有効性については, プロトコルの最終受診日に, 耳鼻咽喉科領域抗菌薬薬効判定基準に従って評価した。

結 果

中等症における上咽頭よりの検出菌の菌株数を(Fig.2)に示した。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。抗菌薬の投与とともに検出される全体の菌株数は減少したが, 内訳について検討してみると*S. pneumoniae*と*M. catarrhalis*は減少しているが, *H. influenzae*はほとんど減少せず, 検出菌全体に占める割合は増

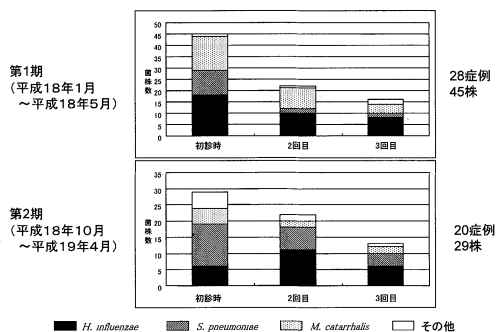


Fig. 2 Detected bacteria (Moderate cases)

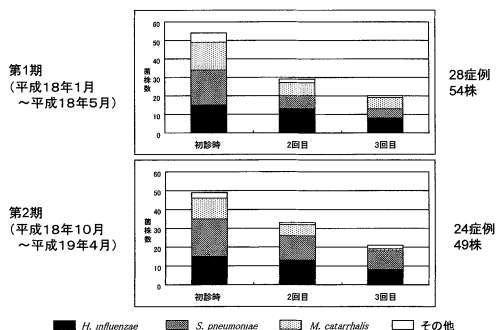


Fig. 3 Detected bacteria (Severe cases)

加していることが示された。この傾向は、第1期より第2期でより顕著であり、第2期では*H. influenzae*は、むしろ増加する結果となった。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。

今回の検討では、*H. influenzae*が問題となっていたことから、AMPC とCDTR-PIに対する薬剤感受性と耐性遺伝子について検討した (Fig. 4)。

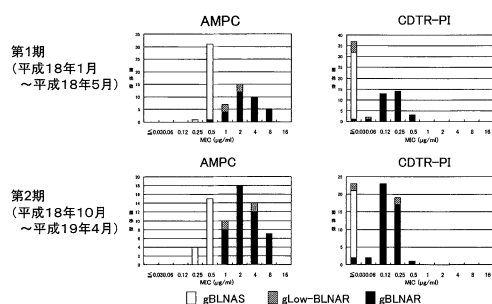


Fig. 4 The sensitivities and resistance genes of *H. influenzae*

gBLNARの割合は、第1期においては約半数であったが、第2期では約3分の2に増加していた。また、これらのgBLNARはAMPCに耐性を示した。

Table 3 The rate of improvement

《中等症》								
使用薬剤	症例数	著効	最終判定			中耳内分泌物		
			有効	やや有効	無効	投与前	投与後	消失数
AMPCのみ	13	8	5	0	0	9	0	9
AMPCからCDTR-PIに変更	7	2	5	0	0	6	1	5
AMPCからAMPC/CVAIに変更	0	0	0	0	0	0	0	0
《重症》								
使用薬剤	症例数	著効	最終判定			中耳内分泌物		
			有効	やや有効	無効	投与前	投与後	消失数
CDTR-PI	16	7	4	4	1	15	9	6
AMPC/CVA	8	2	4	2	0	6	4	2

第2期の治療成績について (Table. 3) に示した。中等症では、AMPCのみで治療が行われた症例、CDTR-PIに薬剤を変更された症例が存在するが、全例が「有効」以上に分類された。一

方で、重症では、1例を除いて「やや有効」以上に判定されているものの、中耳分泌物は半数以上の症例で残存した。

考 察

2006年に作成された小児急性中耳炎診療ガイドラインは、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。昨年度、我々は、本ガイドラインの有効性と安全性について検討し、その有効性について報告した。その報告の中で、ガイドラインに従った抗菌薬の使用を行った場合、*H. influenzae*の除菌が十分でないことが示された²⁾。そこで、今回の検討では、抗菌薬を投与中の*H. influenzae*の検出率、耐性菌の頻度につき、2回の検討を通じて比較検討した。

今回の検討でも、*H. influenzae*が治療後も除菌されずに上咽頭より検出される傾向を認めた。その傾向は、AMPCを第一選択薬とする中等症に強かった。さらに、第1期と第2期で比較すると、第2期の方がより*H. influenzae*が残存する傾向が強かった。その理由として、*H. influenzae*の耐性化が進んでいることを考えた。富山は、小児急性中耳炎に対してAMPCを第一選択薬として治療した場合、薬剤耐性の*H. influenzae*が増加する可能性を報告している。我々の検討は短期間であり、さらに詳細な検討を必要とするが、小児急性中耳炎の治療遅延例で抗菌薬の変更を検討する場合、考慮する必要があると考えた。

有効性については、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^{4,5)}。今回の検討においても、有効率は十分であった。ただし、重症例では、有効と判定された症例であっても、1週間の観察期間内では治癒に至っていない症例が多く、これらの症例をどのように治療するかについて検討の余地が残された。

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) 菅原一真, 綿貫浩一, 竹本成子, 他: 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. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌25: 25-30, 2007.
- 3) 富山道夫: アモキシシリン増量投与法に伴う上咽頭検出菌の変化-2歳以上の症例における検討. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 24: 28-33, 2006.
- 4) 杉田鱗也, 岩田敏, 馬場駿吉: 高用量アモキシシリン/クラブラン酸製剤の有用性-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.
- 5) 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.

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