

# 小児急性中耳炎診療ガイドラインに基づく 抗菌薬の使用と起炎菌の変化

菅原 一真 橋本 誠 御厨 剛史  
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 the Treatment with Antibiotic for Pediatric Acute Otitis Media

Kazuma SUGAHARA, Makoto HASHIMOTO, Takefumi MIKURIYA,

Hiroaki SHIMOGORI, Hiroshi YAMASHITA

Department of Otolaryngology, Graduate School of Medicine Yamaguchi University

The Japanese guideline for pediatric acute otitis media was proposed in 2005. The guideline suggested that amoxicillin (AMPC) should be mainly used for pediatric acute otitis media. We reported that *Haemophilus Influenzae* was resistant to AMPC, previously. This study was planned to evaluate the rate of the antibiotic resistant *H. Influenzae* in the treatment based on the guideline. The results showed that antibiotic resistant *H. influenzae* (gBLNAR) could survive after the treatment based on the guideline. In addition, the rate of drug resistant *H. influenzae* was higher after the treatment than before that. These results suggest that antibiotic resistant bacteria is related with the inveterate pediatric acute otitis media.

### はじめに

我々はこれまで本研究会で小児急性中耳炎中等症、重症例に対しガイドライン<sup>1)</sup>に基づいた抗菌薬の処方を行い、有効性、安全性、起炎菌の変化について報告してきた<sup>2,3)</sup>。その中で、アモキシシリン (AMPC) を中心とした処方を行うと *Streptococcus pneumoniae* は消失するのに対し、*Haemophilus influenzae* は残存する傾向を認めた。セフトロレン (CDTR-PI) を処方すると *H. influenzae* は減少するが、*S. pneumoniae* の消失率はやや不十分であった。一方で、治療開始1週間後の効果判定において改善は得られるものの中

耳腔内に貯留液が残存する症例を多く経験した。今回はその原因として *H. influenzae* の耐性について検討を追加したので、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)、2006年10月から2007年4月までの7ヶ月間 (第2期)、2007年11月から平成20年5月 (第3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。解析症例数は、それぞれ

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
ひよしクリニック	日吉正明

(順不同)

れ、65例、45例、29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。

初診時に小児急性中耳炎診療ガイドラインに基づいて重症度分類、起炎菌検索を行い、治療を開始した。プロトコルを Fig.1 に示す。中等症の場合、初診時、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、クラブラン酸カリウム・アモキシシリン (AMPC/CVA), または CDTR-PI を高容量で投与した。重症の場合、AMPC/CVA または CDTR-PI を高容量で投与した。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することとし、薬物のみで加療を開始した。併用薬剤は、常用量のアセトアミノフェンとピオフェルミン R のみ可能とした。

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

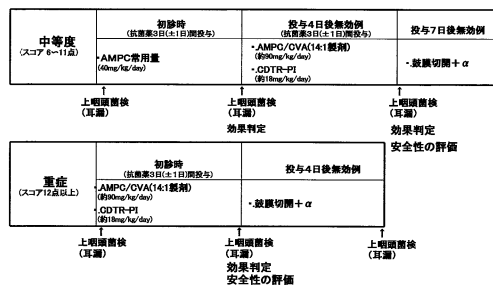


Fig.1 Study design

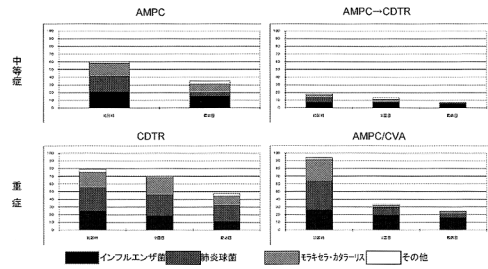


Fig.2 Detected bacteria in the nasopharyngeal space

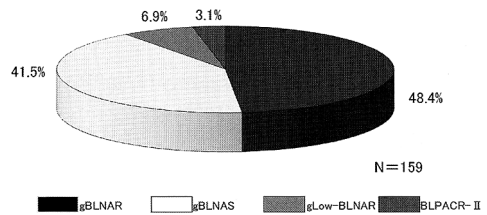


Fig.3 The rate of resistant strain in H. Influenzae

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

上咽頭よりの検出菌の菌株数を Fig.2 に示した。各群とも、初診時には3大起炎菌といわれる *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* が大部分を占めた (Fig.2)。AMPC で加療された中等症では、これまでの報告と同様に検出される *S. pneumoniae* は減少したが、*H. influenzae* は消失しなかった。重症例でも AMPC/CVA の高容量投与を受けた群では *S. pneumoniae* がほぼ検出されなくなったが、*H. influenzae* は減少しなかった。そこで、今回の検討では、*H. influenzae* の耐性遺伝子について検討した。その結果、*H. influenzae* の約半数が gBLNAR に分類され、耐性遺伝子を持たない菌株は約4割にとどまった (Fig.3)。治療に伴う *H. influenzae* の菌株数について Fig.4 に示す。AMPC または AMPC/CVA で加療された群では耐性遺伝子を持つ *H. influenzae* は全く減少しないことが明らかとなった。CDTR の高容量投与

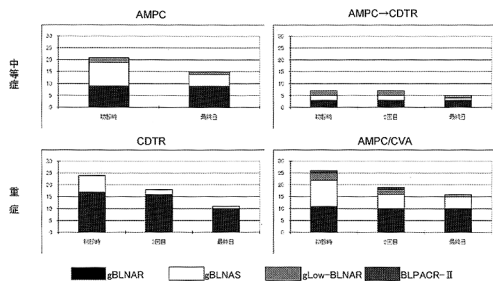


Fig.4 The change of the detected strain in H. Influenzae

で加療された群では耐性 *H. influenzae* の株数の減少が認められたが、一部は残存した。本プロトコルで加療した観察期間の終了時の治療成績を Table2 に示した。中等症、重症ともに一定の有効率を示したが、中耳内分泌液に関しては、半数以上が残存していた。

考 察

小児急性中耳炎診療ガイドラインが発表され、3年間に経過した<sup>1)</sup>。ガイドラインではペニシリンを中心とした抗菌薬の選択が示されている。これまで我々は本ガイドラインに準じた抗菌薬の選択による上咽頭細菌叢の変化について検討してきたが、*H. influenzae* の除菌が十分でなかった<sup>3)</sup>。今回の検討では原因を明らかにするため、*H. influenzae* の耐性菌の頻度と抗菌薬投与中の変化について検討した。*H. influenzae* の半数以上が耐性遺伝子を有しており、AMPC または AMPC/CVA を投与しても減少しなかった。結果として、上咽頭の細菌叢における薬剤耐性の *H. influenzae*

の頻度が増加した。今回の結果は短期的な検討によるものであり、長期的に耐性 *H. influenzae* が増加している<sup>4)</sup> 原因となるかどうかは不明であるが、一因になっている可能性がある。

判定基準によって判定した治療成績は一定の有効率を示した。しかし1週間の抗菌薬投与のみでは中耳分泌液が残留し、治療に至っていない症例が多いと考えられた。

謝 辞

本研究を行うにあたり、貴重な臨床データの提供ならびに御指導をいただいた研究協力施設の井上英輝先生、緒方正彦先生、坂本邦彦先生、清水敏昭先生、日吉正明先生に深謝申し上げます。

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) 菅原一真, 綿貫浩一, 橋本 誠, 他: 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. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 26: 197-200, 2008.
- 4) 保富宗城, 山中 昇: 耐性菌時代の耳鼻咽喉科感染症の治療戦略 なぜ細菌は耐性化するのか 耐性化のメカニズムと耐性菌の現状. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 26: 271-275, 2008.

Table 2 The rate of improvement  
治療薬剤の有効性(第1期~第3期)

《中等症》		最終判定				中耳内分泌液(有)	
薬剤名	症例数	著効	有効	やや有効	無効	投与前(有)	投与後(有/消失)
AMPCのみ	36	16 (44.4%)	9 (25.0%)	5 (13.9%)	6 (16.7%)	27 (51.9%)	14 (48.1%)
AMPC+CDTR	13	4 (30.7%)	6 (46.2%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	11 (36.4%)	7 (63.6%)

《重症》		最終判定				中耳内分泌液(有)	
薬剤名	症例数	著効	有効	やや有効	無効	投与前(有)	投与後(有/消失)
CDTR	44	15 (34.1%)	10 (22.7%)	14 (31.8%)	5 (11.4%)	39 (61.5%)	24 (38.5%)
AMPC/CVA	46	13 (28.3%)	19 (41.3%)	12 (26.1%)	2 (4.3%)	43 (62.8%)	27 (37.2%)

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  
TEL 0836-22-2281 FAX 0836-22-2280