

鼓膜換気チューブ留置を要した 小児難治性中耳炎の細菌学的検討

林 達哉 吉崎智貴 國部 勇
坂東伸幸 原 洩保明
旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

Bacteriology of intractable acute otitis media in children treated with tympanostomy tube insertion.

Tatsuya HAYASHI, Tomoki YOSHIZAKI, Isamu KUNIBE,

Nobuyuki BANDO, Yasuaki HARABUCHI

Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery

Asahikawa Medical College

Bacteria isolated from nasopharynx of the pediatric patients with intractable acute otitis media (AOM) treated with tympanostomy tube-insertion were analyzed. Thirteen patients underwent tympanostomy tube-insertion at Nemuro City Hospital between 2006 and 2007. Seven patients out of these 13 patients required tube insertion because of recurrent episodes of AOM (recurrent AOM), and 6 patients did it because of persistence of an episode of AOM over 2 weeks (persistent AOM). β -lactamase non-producing ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR) strains were identified more frequently from the nasopharynx of the patients with persistent AOM than those with recurrent AOM ($p=0.01$). It is probably because there is no antibiotic agent that has sufficient bactericidal effect to BLNAR strains.

はじめに

1990年代後半から顕在化した小児急性中耳炎の難治化には様々な要因の関与が指摘されているが、起炎菌の薬剤耐性化は最も大きな要因の一つである^{1,2)}。2006年の「小児急性中耳炎診療ガイドライン」³⁾の発表以来、アモキシシリン (AMPC) の使用が全国に普及し、ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae* の減少も報告されるようになった⁴⁾。一方、*Haemophilus influenzae* の耐性株である BLNAR (β -lactamase

non-producing ampicillin resistant *H. influenzae*) は未だ増加を続けており、この傾向は世界の中でも日本において特に顕著であるとされる⁵⁾。この様な耐性菌環境の中で、それぞれの耐性菌が小児急性中耳炎の難治化に対してどのような役割を果たしているのかは充分明らかにはされていない。今回、この点を明らかにするため鼓膜換気チューブ留置術を要した難治症例を対象に、難治の種類 (反復性炎症か遷延性炎症か) による上咽頭分離菌に差の有無を検討した。

対象と方法

対象：平成18年1月から平成19年12月の間に北海道根室市立病院耳鼻咽喉科にて反復性中耳炎や中耳炎の遷延化のために鼓膜換気チューブ留置を受けた13症例を対象とした。難治化に至るまでは原則的にガイドラインに則って治療した。

方法：

1) 反復例と遷延例の定義：反復例は6ヵ月の間に複数回の急性炎症を繰り返し、各々の急性炎症の間に1週間鼓膜所見がほぼ完全に改善する期間があった症例、遷延例は炎症が2週間以上遷延し、炎症所見が改善しない、即ち semi-hot な鼓膜所見が持続し、その間複数回の鼓膜切開を行っても炎症をコントロールすることができなかった場合とした。

2) 上咽頭分離菌：反復例ではそれぞれの急性中耳炎のエピソード毎に患者の上咽頭から分離培養を行った。遷延例に関しては炎症遷延化の開始時点および遷延中に鼓膜切開を要した時点における上咽頭分離菌の結果について検討した。S. pneumoniae はペニシリン G (PcG; penicillin G) の最小発育阻止濃度 (MIC: minimum inhibitory concentration) により MIC が 0.06µg/ml 以下を PSSP (penicillin susceptible S. pneumoniae), 0.125 ~ 1.0µg/ml を PISP (penicillin intermediately resistant S. pneumoniae), 2 µg/ml 以上を PRSP (penicillin resistant S. pneumoniae) に分類した。H. influenzae に関してはアンピシリン (ABPC) に対する MIC が 1 µg/ml 以下の株を BLNAS; (β-lactamase non-producing ABPC susceptible H. influenzae), β - ラクタマーゼの産生がなく ABPC に対する MIC が 2 µg/ml 以上を BLNAR とした。

3) 使用チューブ：使用したチューブは短期留置型のテール付きシェパード・グロメットチューブ (Medtronic Xomed 社製) である。全例、鼓膜麻酔下に外来にて挿入し、自然脱落に至るまで抜去することなく留置した。

結果

1. 鼓膜換気チューブ留置例の内訳 (Table 1)

Table 1 に症例の内訳を示す。症例は男児7例 (14耳)、女児6例 (11耳) の計13例 (25耳) であった。鼓膜換気チューブ留置時年齢 (または月齢) は6ヵ月~2歳4ヵ月 (中央値: 1歳2ヵ月)、チューブ留置期間は0ヵ月~13ヵ月 (中央値3ヵ月) であった。このうち中耳炎の反復は9例にみられ、遷延は6例に認められた (重複2例有り)。遷延例のチューブ留置時年齢の中央値は1歳1ヵ月 (n=6)、遷延の経過を持たない純粋な反復例の場合は1歳8ヵ月 (n=7) であった。反復例のチューブ留置前の中耳炎反復回数は3回から5回、6ヵ月間の反復回数の中央値は4回であった。ただし、2ヵ月間に4回反復した例も6ヵ月間に4回として計算した。遷延例 (反復から遷延に移行した症例5と7の遷延部分を含む) の中耳炎遷延期間は14日から62日 (中央値: 23.5日) であった。

Table1 Characteristics of patient who underwent tympanostomy tube insertion.

症例	性別	留置時年齢	反復遷延	反復回数遷延期間	留置期間 (右)	留置期間 (左)	チューブ留置回数
1	男	10ヵ月	反復	3回/2ヵ月	2ヵ月	<1ヵ月	1
2	女	6ヵ月	遷延	18日	13ヵ月	13ヵ月	1
3	男	1歳1ヵ月	遷延	25日	6ヵ月	6ヵ月	1
4	女	2歳2ヵ月	反復	4回/6ヵ月	2ヵ月	2ヵ月	2
5	男	1歳2ヵ月	反復→遷延	4/6ヵ月→13日	6ヵ月	5ヵ月	1
6	女	11ヵ月	反復	4回/2ヵ月	4ヵ月	4ヵ月	2
7	女	1歳0ヵ月	反復→遷延	3/4ヵ月→22日	<1ヵ月	2ヵ月	1
8	女	2歳0ヵ月	反復	4回/6ヵ月	2ヵ月	1ヵ月	1
9	女	1歳1ヵ月	遷延	43日	1ヵ月	6ヵ月	3
10	男	1歳7ヵ月	遷延	62日	3ヵ月	3ヵ月	2
11	男	1歳7ヵ月	反復	5回/6ヵ月	6ヵ月	<1ヵ月	1
12	男	1歳10ヵ月	反復	3回/3ヵ月	2ヵ月	9ヵ月	1
13	男	2歳4ヵ月	反復+OME	5回/1年	5ヵ月	1ヵ月	4

OME : otitis media with effusion

2. 難治例の上咽頭分離菌

1) 反復例の上咽頭分離菌

反復例において鼓膜換気チューブ留置前のそれぞれの急性中耳炎エピソード時点における上咽頭からの得られた分離菌を Table 2 に示す。7症例、計24回の急性中耳炎エピソード時に分離同定された菌は34株であった。その、

Table2 Isolated bacteria from nasopharynx of the patients with recurrent otitis media

症例-AOM#	検出菌	症例-AOM#	検出菌	症例-AOM#	検出菌
1-1	PISP++	7-1	PRSP+++	11-4	PISP++
1-1	BLNAR+++	7-2	PRSP++	12-1	PSSP++
4-1	PISP++	7-2	BLNAS+	12-1	BLNAS+++
4-2	PISP+	8-1	PISP+	12-2	LowBLNAR+
4-3	PISP+++	8-1	BLNAR++	12-3	PSSP++
4-3	BLNAR+++	8-2	BLNAR+++	12-3	BLNAS+
5-1	PSSP++	8-3	PISP++	13-1	PISP++
5-1	BLNAS+	8-3	LowBLNAR+	13-1	BLNAS+++
5-2	PSSP少数	8-4	PSSP++	13-2	PISP++
6-1	PSSP++	11-1	PSSP++	13-2	BLNAS+
6-2	PISP+++	11-2	LowBLNAR+		
6-3	PISP++	11-3	PISP+		

AOM: acute otitis media, PSSP: penicillin susceptible *S. pneumoniae* (SP), PISP: penicillin intermediately resistant SP, PRSP: penicillin resistant SP

BLNAS: β -lactamase non-producing ampicillin susceptible *Haemophilus influenzae* (HI), BLNAR: β -lactamase non producing ampicillin resistant HI

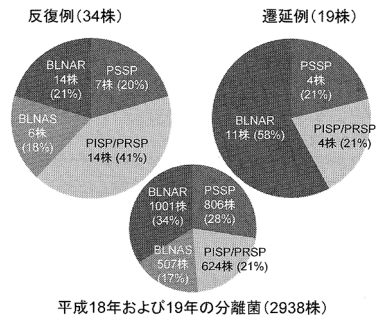
Table3 Isolated bacteria from nasopharynx of the patients with persistent acute otitis media.

症例-AOM#	検出菌	症例-AOM#	検出菌
2-1	PSSP+++	9-1	LowBLNAR++
3-1	PISP+++	9-2	PSSP++
3-2	BLNAR++	9-2	LowBLNAR+
5-3	PSSP+	9-3	BLNAR+
5-3	BLNAR++	9-4	LowBLNAR++
5-4	PSSP+	9-5	LowBLNAR+
5-4	BLNAR++	10-1	PRSP++
7-3	BLNAR+++	10-2	PRSP+
7-4	PRSP+	10-2	BLNAR+++
7-4	BLNAR++		

内訳は PSSP: 7 株 (21%), PISP+PRSP: 14 株 (41%), BLNAS: 6 株 (18%), BLNAR: 7 株 (21%) であった. BLNAR はいずれの株も ABPC に対する MIC が 2 μ g/ml の Low BLNAR 株であった.

2) 遷延例の上咽頭分離菌

同様に、遷延例における急性中耳炎遷延開始時および遷延中に施行した鼓膜切開時に得られた上咽頭分離菌の結果を Table 3 に示す. 6 症例から計 19 株の菌が分離同定された. その内訳は、PSSP: 4 株 (21%), PISP+PRSP: 4 株 (21%), BLNAR: 11 株 (58%) で、BLNAS は分離されなかった. また、BLNAR 11 株中 Low BLNAR は 4 株、ABPC に対する MIC が



平成18年および19年の分離菌(2938株)

Fig.1 Isolated bacteria from nasopharynx of the patients with recurrent otitis media and persistent acute otitis media.

4 μ g/ml 以上の BLNAR が 7 株を占めた.

3) 反復例の遷延例の上咽頭分離菌の特徴

反復例 34 株、遷延例 19 株および今回の検討と同時期である平成 18 年から 19 年に根室市立病院において 12 歳以下の小児上咽頭から分離された全肺炎球菌と全インフルエンザ菌の合計 2938 株の内訳を Fig.1 に示す. 反復例では PISP/PRSP が多く、遷延例では BLNAR が多い傾向が読み取れる. Table 4 上段に示す如く、反復例では「18-19 年根室」と比較して PISP/PRSP が有意に高頻度に分離された ($p=0.03$; χ^2 乗検定). また、同じく Table 4 下段に示す如く、遷延例では反復例と比較して BLNAR が有意に高頻度に分離された ($p=0.01$; Fisher の直接確率法). また遷延例は「18-19 年根室」と比較しても同様に有意な差が検出された.

Table4 Types of acute otitis media and isolated strains.

	反復	18-19年根室	遷延
PSSP	7株	806株	4株
PISP/PRSP	14株	624株	4株

$p=0.03$

	反復	18-19年根室	遷延
BLNAS	6株	507株	0株
BLNAR	7株	1001株	11株

$p=0.01$

考 察

チューブ留置時年齢は遷延例で1歳1ヵ月、反復例で1歳8ヵ月と遷延例で低年齢の傾向を示したが、統計学的な有意差を認めなかった (Mann-Whitney の U 検定). 免疫学的成熟度は年齢に依存すると考えられ、遷延例は反復例と比べてより免疫学的未成熟性を示している可能性はあるが、有意差はなく今後症例数を増やし検討する必要があると考えられた。

上記の様な年齢層の難治例に対して施行した上咽頭細菌検査の結果、反復例では肺炎球菌中、薬剤耐性肺炎球菌 (PISP/PRSP) が遷延例ではインフルエンザ菌中、BLNAR が有意に高頻度に検出された。反復例では6ヵ月の間に中央値で4回の急性中耳炎を反復していたが、それぞれの炎症間では鼓膜所見が完全に改善していた。しかし、非反復例と比較すると抗菌薬の投与を長く受けており、耐性菌の選択圧がより強く働いたことにより耐性菌の分離頻度が高かった可能性が考えられた。

一方、遷延例では急性炎症が完全に消退することなく14日から最長62日間くすぶっていた。我々はBLNARによる急性中耳炎の遷延化が疑われた時点で、鼓膜切開を施行し、セフジトレンピボキシル (CDTR-PI: cefditren pivoxil) の増量投与 (18mg/kg/日) を行うことが多い。しかし、遷延例では反復例と異なりLow BLNARより耐性度の進行したBLNARの検出率が高く、この様な場合はCDTR-PIの増量投与でも抗菌作用が十分でない。このことが、炎症が消退せず遷延する原因となったのではないかと考えている。特に遷延例は、抗菌薬による中耳炎制御の限界を示しているとも言え、この様な症例には今回示した、鼓膜換気チューブ留置が有効であり⁶⁾、適切な時期でのチューブ留置が推奨される。しかし、チューブ留置に対する患者家族の同意が得られない場合、今回経験したように急性炎症が2ヵ月間遷延するといった事態を招くこととなるおそれがある。各耐性菌の特徴を理解し、患者家族にも適切

な情報を提供することにより、より短期間での中耳炎制御が可能となる可能性が示唆された。

今回は症例数が少なかったにも拘わらず、耐性菌の種類と難治化のタイプについてある程度明らかにすることができた。今後は症例数を増やし、より詳細な情報を得る必要があると考えている。

ま と め

1. 平成18年から19年に根室市立病院耳鼻咽喉科にて鼓膜換気チューブ留置を要した難治性小児急性中耳炎患者13症例の上咽頭分離菌を検討した。
2. 難治例13症例中7症例は反復性中耳炎 (反復例)、6症例は急性中耳炎の遷延 (遷延例) が直接のチューブ留置の原因であった。
3. 反復例では同時期に上咽頭培養より得られた全分離菌 (全症例) と比較して肺炎球菌に占めるPISP, PRSPなどの耐性肺炎球菌の割合が有意に高く、遷延例では反復例や全症例と比較して分離インフルエンザ菌に占めるBLNARの割合が有意に高かった。
4. BLNARは難治性急性中耳炎のうち、特に炎症の遷延化に関与していることが示唆された。

参 考 文 献

- 1) 島田純, et al.: 急性中耳炎における鼻咽腔細菌検出と予後の検討. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 17: 56-59, 1999.
- 2) 宇野芳史: Penicillin 耐性肺炎球菌による小児急性中耳炎の臨床的, 細菌学的検討. 日本化学療法学会雑誌 46: 396-403, 1998.
- 3) 日本耳科学会: 小児急性中耳炎診療ガイドライン. 小児耳鼻咽喉科 27: 71-107, 2006.
- 4) 林達哉: 小児急性中耳炎からみた抗菌薬の適正使用と課題. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 80: 673-681, 2008.
- 5) Hotomi M, et al.: Antimicrobial resistance of *Haemophilus influenzae* isolated from the nasopharynx of Japanese children with acute

otitis media. Acta Otolaryngol 126: 240-247, 2006.

- 6) 宇野芳史：小児難治性反復性中耳炎に対する短期鼓膜換気チューブ留置術の有効性について .Otology Japan 17: 194-202, 2007.

連絡先：林 達哉

〒078-8510 旭川市緑が丘東2-1-1-1

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室

TEL 0166-68-2554 FAX 0166-68-2559

E-mail thayashi@asahikawa-med.ac.jp