

乳幼児急性中耳炎におけるRSウイルスの関与と予測 — 急性期初期の鼓膜所見から —

上出洋介

かみで耳鼻咽喉科クリニック

Involvement of RS virus in acute otitis media in infants and its prediction

- From the tympanic membrane findings in the early acute stages -

Yosuke KAMIDE

Kamide ENT Clinic.

In Japan, sufficient attention has not yet been paid to virus-induced otitis media. The reason is that it is difficult to distinguish between bacterial and viral infections due to the absence of characteristic tympanic membrane findings, and that no viral examination of the middle ear fluid is generally carried out. In this study, a rapid antigen detection test for respiratory syncytial (RS) virus and bacterial culture examination of nasopharyngeal swabs and middle ear fluid of infants suspected to have RS virus-induced otitis media were performed in our clinic.

In all, 15 patients (9 boys and 6 girls; age range, 0 to 3 years) were suspected to have RS virus infection, and myringotomy was performed between October 1 and December 31, 2008. Of these, 11 patients were finally confirmed to have RS virus-induced otitis media by the above tests.

Common findings obtained from these cases included blister formation on the surface of the tympanic membrane and petechial hemorrhages, as well as strong redness around the handle of the malleus, in the very early stages in cases of RS virus infection. Bacterial culture of the middle ear fluid yielded a negative result in 7 out of the 11 cases. Therefore, administration of antibacterial drugs in the early stages of acute otitis media should be considered carefully hereafter.

はじめに

RSウイルスは乳幼児における細気管支炎や肺炎の主要な原因ウイルスであり時に重篤な病態をとる。青木ら¹⁾による本邦のRSウイルス感染症の疫学によれば、9～10月から増加し、月間平均気温の低下と逆相関するように陽性率が上昇する。

RSウイルス感染小児の中耳炎合併については、2歳未満の急性中耳炎の発生率(73.1%)は年長児(29.7%)より有意に高いという報告²⁾がある。しかし本邦での市中臨床医のウイルス性中耳炎に対する関心はまだ充分とはいえない。その理由の一つに鼓膜所見の特徴的な所見の提示がなく判断しにくいこと、鼓膜切開をして貯留液を検査し

でも細菌学的検索が中心に行われておりウイルス検索には及んでいないことにある。さらに簡便なRSウイルス抗原検出迅速診断キットは入院例にのみ保健適応であり一般外来でのRSウイルス性気道炎、中耳炎の実態が明らかでないこともある。

今回、自院での秋から冬にかけてのRSウイルス感染による中耳炎を疑う乳幼児に対して、鼻咽腔ぬぐい液や中耳貯留液に対してRSウイルス抗原検出迅速診断キットを用いて検査を行った。この結果をもとにウイルス性中耳炎を疑わせる鼓膜所見や同時に行なった細菌培養結果と併せて今後の臨床診断や治療法を考察する。

対象と方法

予備試験：2007年11月から12月に当院を受診した乳幼児急性中耳炎のうち呼吸器症状も含めた臨床症状と鼓膜所見（鼓膜水疱形成、ツチ骨柄周囲の強い発赤や出血、鼓膜後上象限を中心とした毛細血管の点状出血など）からウイルス感染が原因と思われる患児に対しチェックRSV（アルフレッサファーマ株式会社）迅速検査を用いて鼻咽腔ぬぐい液に対する抗原検索を行なった。

本試験：2008年10月1日から12月31日に当院を受診した乳幼児のうち、前年の予備試験で得られた結果を踏まえてRSウイルス感染が疑われる急性中耳炎に対し、鼓膜切開を行い一側中耳貯留液に対してチェックRSV迅速検査と反対側の中耳貯留液細菌培養検査を行なった。

貯留液採取法、検査方法、判定方法

1. チェックRSV（RSウイルス抗原検出試薬）：モノクローナル抗体を用いた免疫クロマト法による反応で15分後に目視にて判定する。
2. 鼻咽腔ぬぐい液による迅速検査：鼻処置にて鼻汁を吸引後、経鼻腔的にキット同封綿棒を挿入し上咽頭より採取し、型通り検査を行なう。
3. 鼓膜麻酔、鼓膜切開：鼓膜麻酔液を含んだ綿花を鼓膜上に15分留置した後、OtoLAM（炭酸ガスレーザー：日本ルミナス）を用いて約

2mmの穿孔を作成する。OtoLAMを用いる利点は切開時に出血がないため採取した貯留液に血液の混入が少ないことである。

4. 中耳貯留液による迅速検査：切開孔作成後1.4mmマイクロサクションチューブ(SPIGGLE & THEIS)とJMS8Fr気管カテーテル(株式会社ジェイ・エム・エス)を組み合わせで採取する(Fig. 1-a)。採取した貯留液(約0.3~0.5ml)を迅速キットの反応液に溶解して型通り検査する。目視で陽性であれば陽性と判定する。次に目視で陰性の場合は直ちに反応プレートをコンピュータによる高解像度スキャニングを行い、得られた画像のコントラストを強調してコンピューター画面上で判定部にラインが検出されるかどうかを確認した。コントラスト強調像でラインが検出されれば偽陽性、ラインが確認できなければ陰性とした。このような操作を行なった理由は中耳貯留液中の抗原量が少ない場合には目視で陰性と判定されるため、免疫反応が成立していない真の陰性か、僅かに反応が生じているのかどうか確認する意味で行なった。
5. 細菌培養検査：反対側鼓膜切開後Juhn Tym-Tap (Medtronic)にて貯留液採取し検査施設に提出する。(Fig. 1-b)。
6. 最終判定：中耳貯留液で目視陽性の場合RSウイルス感染性中耳炎とした。目視陰性であれば高解像度スキャンで偽陽性の場合、鼻咽腔ぬぐい液が陽性であればRSウイルス

Fig. 1-a For the RS Viral examination

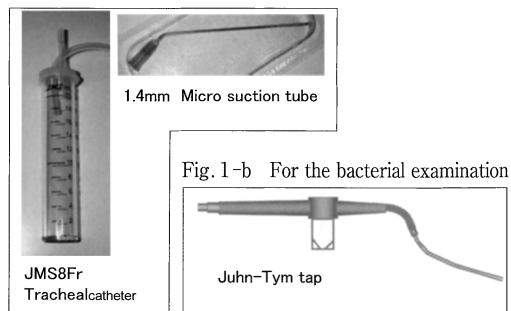


Fig. 1 Middle ear fluid suction devices

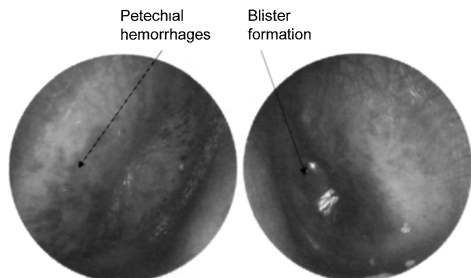


Fig. 2 Blister formation and petechial hemorrhages

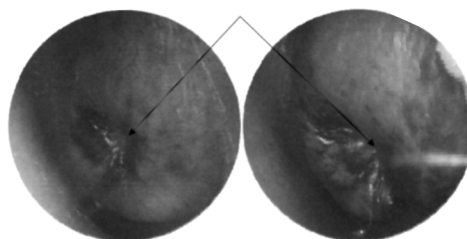


Fig. 3 Strong redness around the handle of the malleus

Table 1 The results of Check RSV

鼻咽腔ぬぐい液	中耳貯留液		中耳貯留液・目視陰性 (疑)陽性 コントラスト強調 陰性	
	目視陽性	目視陰性	陰性	陽性
陽性 (5例)	(+) 3例	(-) 2例	(-) 2例	(-) 2例
陰性 (1例)	(+) 1例	(-) 1例	(-) 1例	(-) 1例
施行せず(9例)	(+) 5例	(-) 4例	(-) 4例	(-) 4例

(+) RSV感染性中耳炎 (-) RSV非感染性中耳炎

感染性中耳炎とし、鼻咽腔ぬぐい液が陰性もしくは施行せず、であればRSウイルス非感染性中耳炎とした。

結 果

I. 予備試験：鼓膜所見上8名(男児2例, 女児6例)の該当があり、鼻咽腔ぬぐい液迅速検査では陽性6例, 陰性2例であった。この結果RSウイルス感染の極めて初期の段階で水疱形成、鼓膜表面の毛細血管の点状出血とツチ骨柄周囲の強い発赤などが共通した所見として得られた (Fig. 2, 3)。

II. 本試験：期間中に鼓膜切開を施行した症例は32例あり、そのうち今回の条件に合った所見を呈していた症例は15例(男児9名, 女児6名)で、最終判定でRSウイルス感染性中耳炎は11例(男児6例, 女児5例)であった (Table 1)。年齢分布は0歳3例, 1歳6例, 2歳2例で (Fig. 4)、中耳炎タイプとしては単純急性中耳炎3例, 反復性中耳炎6例, 滲出性中耳炎を基礎に急性を繰り返す中耳炎2例であった。

15例30耳の鼓膜所見では12耳が水疱形成、2耳が点状出血、2耳がツチ骨柄発赤、単純膨隆(軽度から高度)が12耳、正常1耳、鼓膜チューブ留

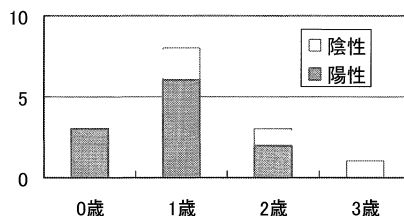


Fig. 4 Age distribution of RS viral infection

置1耳であった。チェックRSVを施行した水疱形成耳9耳中6耳陽性、点状出血2耳ともに陽性、ツチ骨柄発赤1耳陽性、単純膨隆2耳中1耳陽性であった。

細菌培養検査結果

陽性11例中、細菌培養検査では肺炎球菌2例、インフルエンザ菌1例が検出され、7例からは菌が検出されなかった。1例は検体未提出であった。この7例中1例には抗菌薬を投与せず経過観察、5日後再診では6例中4例に抗菌薬を投与しないで経過観察とした。治癒に要した日数は反復例1例を除く6例の平均日数は14.7日であった。

考 察

急性中耳炎が冬季に多く発症することは知られており、カゼの流行する頃に中耳炎が起きるといふ季節性の一致は、上気道炎が中耳炎発症の病因に大きな役割を果たしていると考えられている³⁾。最近の報告では上気道炎の際に鼻咽腔ぬぐい液から検出されるウイルスの陽性率はおおよそ40-60%であった⁴⁻⁶⁾。本邦の外来診療の報告では急性中耳炎症例中36%にウイルス陽性で中

でもRSウイルス(16%)、インフルエンザウイルス(11%)、アデノウイルス、サイトメガロウイルスなどが検出された⁷⁾。好発年齢は2歳までの乳幼児であり、年齢が高くなることで上気道炎後の急性中耳炎の発症比率は減少する。また最近の報告では冬季ばかりではなく春においても中耳貯留液から検出され、RSVの再感染は普遍的に認められている⁸⁾。縦断的な調査では毎年6~83%の小児が再感染を経験しており、通常は軽症の上気道炎や気管支炎である⁹⁾。

しかし一般臨床医ではウイルス性中耳炎に対する知識はあるものの、それらに対応する鼓膜所見が正確に記載されているものがないことから経験的に曖昧な診断をしているのが現状である。これは我々耳鼻咽喉科にとっても極めて重大な問題である。鼓膜所見を正確に取ることで中耳炎の診断は可能であるが、細菌感染、ウイルス感染や混合感染によるものかを判断することは難しい。鼓膜所見からウイルス感染を予想し抗菌薬の投与を避ける機会が増えるならば所見の意義は大きい。

症 例 検 討

すべての例が感冒様症状で耳痛を伴っていたが冒頭で述べたような重篤例はなかった。強い呼吸器症状では1例がクループ症状、1例が軽い気管支炎であり、多くが発熱を伴っていた。これらの例は従来から我々が診察している乳幼児となら変わるものではない。また今回極めて初期に観察できた理由は、普段から風邪症状が出現すると保護者は直ちに当院に受診していたからである。

鼓膜所見の検討

水泡を形成している鼓膜所見はウイルス感染の可能性のあることは従来から指摘されていたが、著者が指摘しているツチ骨柄周囲の強い発赤や出血、鼓膜後上象限を中心とした毛細血管の点状出血などについての報告は少ない。Kotikoskiらは¹⁰⁾水疱性鼓膜炎において、呼吸器系ウイルスを鼻腔吸引液検体の70%から検出し、中耳貯留液検体の

27%から検出した。出血性鼓膜炎においては鼻腔吸引液検体の57%から、中耳貯留液検体の28%でウイルス陽性と報告している。水疱形成や鼓膜内の出血などは正確に記するなら中耳炎にともなう鼓膜炎と考えた方がよい。Kotikoskiらが報告した出血性鼓膜炎と著者が指摘している点状出血や強い発赤の違いについては指摘できないものの、大きく変わるものではないと判断する。今回の予備試験では著者が以前から気になっていたこれらの所見を対象とした。水疱形成例では9耳中6耳(66.7%)が陽性であり、点状出血やツチ骨柄発赤は例数が少ないがすべて陽性であった。しかし一方でこれらの所見は極めて初期に見られもので時間経過とともに変化していくものであり、常に得られるわけではないことに留意する必要がある。さらにこれらの所見がRSウイルスに特徴とすべきかという点ではさらに検討していく必要がある。RSウイルス感染による気道上皮細胞の感染初期反応は自然免疫応答によるものとされている。その結果炎症、浮腫、粘液分泌亢進が起きる。しかし血管への影響についてははっきりせず今回の点状出血やツチ骨柄の発赤や出血が特徴的であるとは言及できない。

細菌培養結果

反対側貯留液(一部同側)の細菌培養結果ではウイルス陽性11例中7例で検出されなかった。この7例のうち5例は抗菌薬の非投与、もしくは短期間の投与で改善している。しかし対象例には反復性中耳炎も含まれており、これらの主役は細菌感染もしくは混合感染であり抗菌薬を用いても改善、治癒にいたるには時間を要する。したがって抗菌薬の投与には今まで以上に慎重な対応が必要であると思われる。

当院の乳幼児単純急性中耳炎の中耳貯留液の遺残率は両側中耳炎の場合で2週目に52.4%である¹¹⁾。今回の反復例1例を除く6例の平均日数は14.7日であることから、これらの症例はこの中に含まれることになる。逆に言い換えると短期間

で治癒にいたる例ではウイルス感染が主体である可能性も否定できない。

ま と め

急性中耳炎の起炎病原体としてRSウイルスが関与していることが確認できた。しかし臨床医にとってウイルス分離は煩雑で一般的ではなく、迅速検査についても外来での保健適応がないことから鼓膜所見に判断をゆだねなければならないことになる。今回提示した鼓膜所見（水疱形成では、点状出血、ツチ骨柄の強い発赤と出血）はウイルス感染を疑わせる所見と考えることで今後抗菌薬処方における必要性の可否を考える余地ができたものと思われる。さらに追試を行ない検討していく必要がある。

参 考 文 献

- 1) 青木智信, 堤 裕幸, 竹内可尚: 本邦におけるRSウイルス感染症の疫学. 日本小児科学会雑誌 112: 1068-1075, 2008.
- 2) Sagai S, Suetake M, Yano H, Yoshida M, et al: Relationship between respiratory syncytial virus infection and acute otitis media in children. *Auris Nasus Larynx*. 31: 341-5, 2004.
- 3) 上出洋介: かぜ診療のステップアップ-急性中耳炎. *JOHNS* 24: 1733-1738, 2008.
- 4) Vesa S, Kleemola M, Blomqvist S, Takala A, et al: Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 20: 574-81, 2001.
- 5) Aqlora M, Ruuskanen O, Ziegler T, Mertsola J, et al: Clinical role of respiratory virus infection in acute otitis media. *Pediatrics* 86: 848-855, 1990.
- 6) Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, Clos A, et al: Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis*. 46: 815-23, 2008.
- 7) 矢野寿一, 末武光子: 特集・反復性中耳炎, ウイルスの関与. *MB ENT* 56: 46-53, 2005.
- 8) 岩永康成: RSウイルスと小児急性中耳炎の再燃・難治性についての検討. *小児耳* 29: 247-253, 2008.
- 9) 谷口清州: 感染症の話, RSウイルス感染症, 感染情報センター (IDWR), 国立感染症研究所 (IDSC), 感染症発生動向調査週報第22週号, 2004. (http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k04/k04_22/k04_22.html)
- 10) Kotikoski MJ, Palmu AA, Nokso-Koivisto J, Kleemola M: Evaluation of the role of respiratory viruses in acute myringitis in children less than two years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 21: 636-41, 2002.
- 11) 上出洋介: 耐性菌時代の耳鼻咽喉科感染症の治療戦略-2歳以下の乳幼児の中耳炎をどう治療するのか-. *日耳鼻感染症研究会誌* 28: 283-288, 2008.

連絡先: 上出洋介

〒417-0061

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 0545-53-2806

E-Mail office@kamide-clinic.com