
シンポジウム

急性中耳炎，急性鼻副鼻腔炎における 抗菌薬の選択基準とバリエーション

林 達 哉

旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

Basic principles of antibiotic choice for acute otitis media and rhinosinusitis with management of intractable cases.

Tatsuya HAYASHI

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Asahikawa Medical University, Asahikawa, Japan.

Since the end of the last century we have been experiencing increased number of patients with intractable acute otitis media (AOM) mainly due to wide spread of drug resistant strains of its causative pathogens, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Japan. This phenomenon has been considered to have a close relationship with inappropriate use of antibacterial agents. For the spread of the appropriate choice of antibiotics, the clinical practice guideline for AOM was published in 2006 (revised in 2009) and so was that for acute rhinosinusitis in 2010 in Japan.

We could obtain the best treatment outcome by following the guidelines' antibiotic choice in most of simple cases. For more intractable cases, such as persistent or recurrent AOM, we have at least 3 treatment options. The first one should be OPAT, outpatient parenteral antimicrobial treatment, the second one is the ventilation tube insertion, and the last one is the use of tebipenem (TBPM) or tosufloxacin (TFLX) recently commercialized for pediatric patients. TBPM shows excellent *in vitro* activity against penicillin resistant strains of *S.pneumoniae* ($MIC_{50}= 0.03\mu\text{g/mL}$, $MIC_{90}= 0.06\mu\text{g/mL}$). TFLX shows the best antibacterial activity against non-susceptible *H. influenzae in vitro* ($MIC_{50}= 0.0078\mu\text{g/mL}$, $MIC_{90}= 0.0078\mu\text{g/mL}$). The best option(s) to be chosen might be different for each clinician depending on his/her own medical environment. However, ventilation tube insertion is the best solution for the patients whose recurrent AOM cannot be controlled with antimicrobial therapy. When going to choose TBPM or TFLX, it is very important to remember that more use should cause more drug resistance. Because it is very difficult to have any newly developed antibacterial agents after TBPM and TFLX at least in a decade, very restricted use of these antibiotics is highly recommended.

はじめに

小児急性中耳炎と同じく小児急性鼻副鼻腔炎はどちらも日常外来診療で最も抗菌薬を処方する機会が多い疾患として知られる。特に急性中耳炎は前世紀の後半から耐性菌の増加に伴う難治例が急速に増加し、抗菌薬の適正使用の重要性が指摘されるようになって久しい。また、急性中耳炎と起炎菌が同一である急性鼻副鼻腔炎の抗菌薬適正使用なしに、両者に共通の耐性菌であるペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP, PISP) やベータ・ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) の制御はあり得ないとも言える。

1. 抗菌薬選択の基本

上記のような背景の下、両疾患に対するガイドライン、「小児急性中耳炎診療ガイドライン (以下、中耳炎ガイドライン)」「急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン (以下、副鼻腔炎ガイドライン)」が発表された^{1) 2)}。両者の基本的な抗菌薬選択は共通しており、第一選択抗菌薬はアモキシシリン AMPC である。急性鼻副鼻腔炎ではアンピシリン ABPC も第一選択抗菌薬に名を連ねるが、これは AMPC が急性鼻副鼻腔炎に保険適用を有さないことによる苦肉の策ともされる。両ガイドラインは、症状と所見から重症度を決定し、重症度

に応じて抗菌薬選択をする、軽症例には抗菌薬を投与しないなどの共通した構造を有する。

ガイドラインに沿った抗菌薬選択の治療成績は、先行した中耳炎ガイドラインを例に取ると、再燃なく治癒する症例は 89 ~ 96% と良好な結果が報告されている^{3) 4)}。しかし、少数ながら存在する良好に治癒に至らない逸脱例 (ガイドライン治療のバリエーション) への対策はガイドラインに示されていない。

バリエーションへの対応

2009 年版中耳炎ガイドラインにおける難治例は 3 次治療でも治癒しない症例と定義されている¹⁾。難治例 (= ガイドラインのバリエーション) に対する治療として、①外来静注抗菌薬治療 (OPAT: outpatient parenteral antimicrobial therapy)、②外来鼓膜換気チューブ留置術、③新規経口抗菌薬投与、という 3 つの方法が現在選択可能である。この内、①は中耳炎ガイドラインの中で、中等症と重症における 3 次治療の方法として記載があり、厳密な意味でガイドラインのバリエーションに対する治療とは言えない。しかし、抗菌薬の静注投与は全ての耳鼻咽喉科外来で選択可能な方法とは言えないため、バリエーションへの対応策の一つに含めて考えることが可能である。②は遷延性中耳

Table 1 Antimicrobial activity against strains of *S. pneumoniae* isolated from pediatric patients
ABPC: ampicillin, AMPC: amoxicillin, CFTM: cefteram, CDTR: cefditoren, CFPN: cefcapene, CAM: clarythromycin, AZM: azithromycin, TFLX: tosufloxacin, TBPM: tebipenem

菌種	薬物	菌株数	MIC(μg/mL)			
			範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>S. pneumoniae</i>	ABPC ^{a)}	976	≤0.25~4	≤0.25	1	
	AMPC ^{a)}	976	≤0.12~2	≤0.12	1	
	CFTM ^{a)}	976	≤0.12~2	0.25	0.5	
	CDTR ^{a)}	976	≤0.12~1	≤0.12	0.25	
	CFPN ^{a)}	976	≤0.12~2	0.25	0.5	
	CAM ^{a)}	976	≤0.25~≤16	8	8	
	AZM ^{a)}	976	≤0.5~≤8	2	≤8	
	TFLX ^{b)}	107	0.0625~0.25	0.125	0.25	
	PSSP	TBPM ^{c)}	68	≤0.001~0.008	0.002	0.004
	PISP/PRSP PCIM MIC ₅₀ ≤0.12	TBPM ^{c)}	84	0.002~0.12	0.03	0.06

a) 2008年に徳島市立病院にて中耳炎を含む小児上気道感染症患者の鼻咽喉から分離同定された肺炎球菌に対する抗菌薬活性
b) 2004年~2006年に分離された小児由来株に対する抗菌薬活性³⁾
c) 2005年~2008年に分離された小児由来株に対する抗菌薬活性⁴⁾

Table 2 Antimicrobial activity against strains of *H. influenzae* isolated from pediatric patients
ABPC: ampicillin, AMPC: amoxicillin, CFTM: cefteram, CDTR: cefditoren, CFPN: cefcapene, CAM: clarythromycin, AZM: azithromycin, TFLX: tosufloxacin, TBPM: tebipenem

菌種	薬物	菌株数	MIC(μg/mL)		
			範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>H. influenzae</i>	ABPC ^{a)}	893	≤0.25~8	2	8
	AMPC ^{a)}	893	≤0.25~8	4	8
	CFTM ^{a)}	893	≤0.12~2	0.25	0.5
	CDTR ^{a)}	893	≤0.12~1	0.12	0.25
	CFPN ^{a)}	893	≤0.12~2	1	2
	CAM ^{a)}	893	≤0.25~16	8	16
	AZM ^{a)}	893	≤0.5~8	1	2
	BLNAS	TBPM ^{b)}	84	0.008~0.5	0.06
Low BLNAR/BLNAR (ABPC MIC ₂₋₃ μg/mL)	TFLX ^{c)}	47	0.002~0.125	0.0039	0.0078
	TBPM ^{b)}	73	0.06~1	0.5	1
	TFLX ^{c)}	57	0.002~0.0156	0.0078	0.0078

a) 2008年に徳島市立病院にて中耳炎を含む小児上気道感染症患者の鼻咽喉から分離同定されたインフルエンザ菌に対する抗菌薬活性
b) 2005年~2008年に分離された小児由来株に対する抗菌薬活性³⁾
c) 2004年~2006年に分離された小児由来株に対する抗菌薬活性⁴⁾

炎や反復性中耳炎などの難治性中耳炎に対する治療法として知られているが、単純性中耳炎を対象としたガイドライン治療には含まれていない。③には小児用経口カルバペネム薬であるテビペネム・ピボキシル *tebipenem pivoxil*; TBPM-PI (オラベネム®小児用細粒 10%) と小児用レスピラトリキノロンであるトスフロキサシン *tosufloxacin tosilate hydrate*; TFLX (オゼックス®細粒小児用 15%) が含まれ、両者とも 2009 年の中耳炎ガイドライン改訂後に発売されたため、中耳炎ガイドライン中に記載はない。しかし、2010 年の副鼻腔ガイドラインには TFLX が推奨薬として登場しており、起炎菌を同じくする中耳炎においても、次期改訂版にはこれら新規抗菌薬が加わることが予想される。実際の臨床の現場ではそれぞれの診療体制の違いや担当医の考え方によって、①~③を選択する順序やそれぞれの位置付けが若干変化してくるものと考えられる。

2. 新規抗菌薬の特徴と位置付け

Table 1 および Table 2 に *Streptococcus pneumoniae* と *Haemophilus influenzae* の小児臨床分離株における MIC を指標とした抗菌活性を示す^{5) 6)}。2 つの Table から TBPM はペニシリン耐性菌を含む *S. pneumoniae* に対して最も強い抗菌活性を有する一方、*H. influenzae* の耐性株 BLNAR に対する抗菌力に弱点を有することがわかる。同様に TFLX は BLNAR を含む *H. influenzae* に対して最も強い抗菌活性を有する薬剤である。従って、*S. pneumoniae* を起炎菌とする難治例には TBPM、*H. influenzae* の場合は TFLX という使い分けができそうである。

しかし、前世紀と異なり新規抗菌薬の開発が今後ほとんど期待できない現状を考慮すると、TBPM や TFLX の抗菌活性が優れているからと言って、無制限な使用は慎まなければならない。過去の歴史が証明するように濫用は必ずや薬剤感受性の低下を招くからである。これらの視点を総合すると、新規抗菌薬は他の抗菌薬を選択することができない状況での切り札的使用に限定される

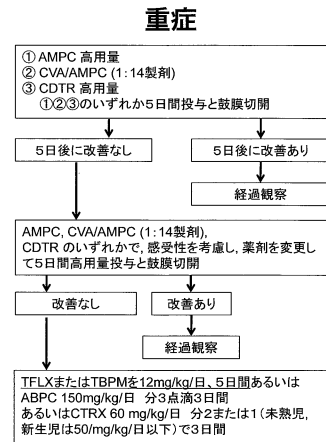


Fig. 1 A sample algorithm of the guideline for severe cases with TFLX and TBPM as the 3rd line antibiotic option
TFLX: tosusfloxacin, TBPM: tebipenem, AMPC: amoxicillin, CVA/AMPC: amoxicillin clavulanate, CDTR: cefditron, ABPC: ampicillin, CTRX: ceftriaxone

べきである。即ち、中耳炎ガイドラインのアルゴリズムで静注抗菌薬が推奨される箇所にも、これら新規抗菌薬を選択肢に加えるという位置付けが妥当であると考えられる。(Fig. 1)。

もう一つの難治性中耳炎である反復性中耳炎に対する新規抗菌薬の使用は推奨されるか検討を試みた。反復性中耳炎は中耳炎ガイドライン 2009 年版で 6 ヶ月間に 3 回以上または 12 ヶ月間に 4 回以上の急性中耳炎罹患と定義されている¹⁾。新規抗菌薬は従来の抗菌薬に比べて高い抗菌活性による高い除菌効果が期待される。ガイドライン推奨抗菌薬の静注治療はさらに高い除菌効果が得られるにも拘わらず、反復性中耳炎患者の炎症反復を予防する効果は限定的である。その原因は、除菌により治癒に至った中耳炎が、集団保育などによる感染機会の増大を背景に、新たな菌株を保有するためであろうと考えられる。この様に一度感染が終息したにも拘わらず炎症を繰り返すタイプの反復性中耳炎には従来通り、鼓膜換気チューブ留置術が有効である^{7, 8)}。

おわりに

今回、あまり議論の対象としなかった急性鼻副鼻腔診療ガイドラインは2010年の発表からまだ日が浅く、その評価が定まったとは言えない。しかし、第一選択抗菌薬のひとつにAMPCが明確に記載されたことで、抗菌薬の適正使用がさらに進展することが期待される。一方で、「抗菌薬投与を前提としたガイドラインでありウイルス性鼻副鼻腔炎にも不要な抗菌薬投与を招く」といった批判もある。急性中耳炎ガイドラインも含めて、ガイドラインには2つの大きな目標があると考えている。「疾患を速やかに治癒に導く」と同時に「耐性菌を増やさない」という、この2つの目標を達成するためには、抗菌薬を使う方法のみならず、使わない方法（観血的治療も含めて）についても考えることがとても大切である。

ま と め

急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎の基本的な抗菌薬選択はそれぞれのガイドラインに従う。一言で言えば、小児における第一選択はAMPCである。急性中耳炎においてガイドラインのバリエーションに対する治療には、①外来静注抗菌薬治療、②外来鼓膜換気チューブ留置術、③新規経口抗菌薬投与の3つが選択肢がある。それぞれの臨床現場の事情に合わせて、この3つの治療の特徴をよく理解した上で、適宜組み合わせる治療を行う。新規経口抗菌薬であるTBPMは*S. pneumoniae*、TFLXは*H. influenzae*をそれぞれ起炎菌とする難治症例に対する効果が期待されるが、良好な薬剤感受性を維持するためには抑制的な使用が要求される。

参 考 文 献

- 1) 日本耳科学会, 日本小児耳鼻咽喉科学会, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会. 小児急性中耳炎診療ガイドライン2009年版, 東京, 金原出版, 2009.
- 2) 日本鼻科学会: 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版, 日鼻誌 49 (2): 143-247, 2010.
- 3) 林達哉, 安部裕介, 上田征吾, 他: 「小児急性中耳炎診療ガイドライン」の検討, Otol Jpn 17: 118-123, 2007.
- 4) 宇野芳史: 小児急性中耳炎診療ガイドラインの検証 その有効性と問題点について, Otol Jpn 18: 639-647, 2008.
- 5) 福田淑子, 杉浦陽子, 久田晴美, 他: 小児における肺炎および中耳炎の分離菌に対するtosufloxacin tosilate hydrateの*in vitro*および*in vivo*抗菌活性, 日本化学療法学会雑誌 58: 1-11.
- 6) Meiji Seika ファルマ株式会社: 医薬品インタビューフォーム (オラペネム) 2011年4月改訂 (改訂第5版), 2011.
- 7) 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, Otol Jpn 17: 194-202, 2007.
- 8) 林 達哉: 反復例の治療と管理. 急性中耳炎治療のコツ. 山中 昇 (編), 東京, 金原出版, 2010, pp. 69-78.

連絡先: 林 達哉

〒078-8510

北海道旭川市緑が丘東2条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