

モーニングセミナー

黙ってらんない！ これでいいのか耳鼻科の感染症治療

杉田 麟也

杉田耳鼻咽喉科

Issues and Measures for Treating Otorhinolaryngological Infections

Rinya SUGITA

Sugita Otorhinolaryngologic Clinic

The issues for the otorhinolaryngologist when treating acute otitis media (AOM) and sinusitis of infants by antimicrobial agents are discussed as followings:

1. The antimicrobial therapies were initiated or changed without testing for the causative micro-organism.
2. Not testing by microbial cultures or not able to reflect the results to the clinical practice.
3. The treatment solely based on the experience of otorhinolaryngologist.
4. Excess use of cepheims.
5. Unability to appropriate use the different antimicrobial agents for each situation.
6. Problems with the dose and dosing intervals when administrating the antimicrobial agents; that is not having the idea of pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of the antimicrobial agents.

As for the measures above, followings are suggested:

1. Investigating for the causative microorganism using Gram staining tests and rapid diagnostic kits for pneumococcus.
2. Testing by microbial cultures at the first patient visit.
3. Using the appropriate antimicrobial agents for each situation. Administer AMPC for Gram positive bacteria, high dose cepheims for Gram negative bacillus, and CAM, AMPC/CVS for Gram negative coccus infection.
4. Administer adequate amount of the drug in short period of time. The dose used in Japan is about one third to half of the does in Europe and US.

中耳炎，鼻副鼻腔炎のガイドラインが発表されて感染症治療に使用される抗菌剤も以前よりは変わりつつある。しかし，他院の治療に満足出来ず著者の診療所を受診する患者さんに投薬されている抗菌剤をみると症状が改善しない原因が判る。それらは以下のごとくである

- ①起炎菌の検討が不十分のまま抗菌剤の使用開始，変更が行われている (Fig. 1)。
- ②セフェム系薬剤ばかり使用，抗菌薬の使い分けがされていない (Fig. 2)。
- ③全くの経験治療 (Fig. 3)。
- ④PK/PDの理論が考えられていない (投与量が少ない，1日3回内服とすべきものが2回で処方，(Fig. 4)。
- ⑤組織移行性が良くない抗菌剤を使用などである。

「とりあえずCAMを投与しておこう」は失敗する！

症例：15ヶ月、女児、保育所
 病歴：鼻水、咳がつづき他科で消炎剤処方
 5/22当科でCAM処方

	5/22	25
後鼻漏	++	++
鼓膜		スコア21点 レーザー開窓
処方	CAM	オラベネム

鼻汁検出菌
 PRSP+ CAM 18μg/ml
 BLNAR+ CAM 8μg/ml

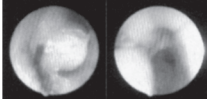


Fig. 1 Cases the antimicrobial therapies were initiated without testing for the causative microorganism.

- ### 1. 日本の抗菌薬療法の問題点
- 抗菌薬投与開始する前に行うべきことがある。
- ①病態が感染症であるか否か，その病原（フォーカスはどこか？）
 - ②フォーカスごとに主な原因菌を考える
 - ③起炎菌決定のために：迅速診断法で原因細菌を知る，例えば急性扁桃炎はA群溶連菌迅速診断法，ラピラン肺炎球菌HS（中耳，副鼻腔炎：急性中耳炎，鼻副鼻腔炎はイムノクロマト法，大塚），インフルエンザ菌抗原検出ELISAキット（大塚）を，検査可能施設ではグラム染色法を施行しドンの有無を知る
 - ④念のために細菌培養検査を提出
 - ⑤推定起炎菌に効果がある薬剤を選ぶ，
 - ⑥感染部位に移行性が良い薬剤を選ぶ，
 - ⑦必要十分量を処方する。本邦は安全性が強調され，欧米の2-3分の1の投与量のため効果が限定的である。

全くのempiric therapy 症例

症例 MN84ヶ月、女児 鼻副鼻腔炎
 経過：5月から市内のT病院で鼻汁、湿性痰に対しセフゾン、メイアクト、ジスロマック、クラリス、ケフラルを投与されるも改善せず。

7/5初診	7/10
鼻汁 膿性+++	停止
グラム染色 陽性双球菌 diplococcus +++ 貧食 + 細菌培養 PRSP 3+	
抗菌剤 AMPC/CVA 125mg 2錠 + AMPC 260mg 2錠 分2x5日	

Fig. 3 Cases treated by solely based on the experience of otorhinolaryngologist.

セフェム系薬連用、いずれも投与量が少ないと思われた症例

症例 H.Y.75ヶ月、男児
 診断：右滲出性中耳炎、左急性中期炎、鼻副鼻腔炎
 病歴：8/9 N医院で右OMEでタリピット点耳液フロモックス9mg/kg、分3 7日分
 8/13 メイアクト、9mg/kg分3 9日分投与
 8/15 左耳痛、37.5°Cで受診

	8/15
鼻後鼻漏	0点
鼓膜	18点 左鼓膜切開
細菌培養検査	グラム染色 グラム陰性小桿菌 貧食 +、WBC4+
抗菌薬	オゼックス顆粒15% 150mg 1.4g 分2、4日

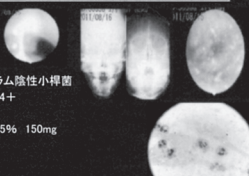


Fig. 2 Cases the different antimicrobial agents were not appropriately used for the situation.

抗菌薬投与量、投与方法に問題

症例 H.W.22ヶ月、男児、7ヶ月から保育所
 反復性中耳炎、鼻副鼻腔炎
 経過：市内の某耳鼻咽喉科で5月から治療を受けていたが改善しないため当院受診
 使用抗菌薬：AMPC 10mg/kg分3, cefcapen 9mg/kg分2,
 AMPC/CVA 10mg/kg分2
 以後、AMPC 分3, AMPC/CVA 分3, Cefcapen 分2, Cefteram pivoxil 分2
 ファロム

当院経過：
 7/21 当院受診、鼻汁、目やに、耳痛、37.8°C 鼓膜切開術、クラバモックス
 検出菌PRSP.BLNAR 分2x7日分
 7/29 鼻副鼻腔炎、急性中耳炎治愈 以後再発なし

Fig. 4 Cases the antimicrobial agents were used without considering the theories of PK/PD.

診療科によっては子供の鼻汁を問題にしないが、耳鼻科医には重要である。膿性あるいは粘膿性鼻汁は中耳炎、細菌性結膜炎（目やに）、結膜炎－中耳炎症候群¹⁾、副鼻腔気管炎（痰がらみの咳き）、飛沫が原因となり交差感染（保育所で乳幼児間、家庭に戻り兄弟や保護者に感染）²⁾、耐性菌が広く拡散する原因となる。従って、乳幼児の鼻汁を停止することが大切となる。

日本鼻科学会の治療ガイドライン³⁾では中等症ではAMPC常用量を5日間投与、無効ならAMPC、或いはセフェム系の高容量を投与するとされている。ガイドラインが意味する所を有効に利用するために根拠を述べる。

乳幼児鼻副鼻腔炎の鼻汁を培養すると肺炎球菌、インフルエンザ菌およびモラクセラカタラーリスが1:1:1で、さらにこれらが絡み合って2-3種で検出され、単独菌は約40%にすぎない。

直接的病原性菌として肺炎球菌、直接的・間接的病原性菌としてモラクセラカタラーリスとインフルエンザ菌が存在する。肺炎球菌はPBPの変化による多剤耐性化が、インフルエンザ菌はβラクタマーゼ産生株（10%未満）とPBP変化による耐性株（BLNAR）がある。モラクセラカタラーリスはほぼ100%がβラクタマーゼを産生してペニシリン系やセフェム系抗菌薬の働きを阻害する。

例えば、肺炎球菌単独ならばAMPC投与で臨床効果を得られるであろうが、肺炎球菌とモラクセラカタラーリスが存在するとAMPCはβラクタマーゼの作用で破壊され効果を発揮できなくなる。これが間接的病原性である。このようなことを避けるためにAMPC単独ではなくAMPC/CVA（14:1）を使用すると効果的である。CVA（クラブラン酸）がモラクセラの産生するβラクタマーゼ作用を抑制してくれる。

M. catarrhalisに対する抗菌力をみるとAMPC単独では16μg/mlでAMPCの臨床効果は期待できない。しかし、クラブラン酸とAMPCの合剤（CVA/AMPC）ではMIC 0.25μ/mlと抗菌力が著しく改善する。

抗菌薬を投与する前に行うこと

起炎菌を検索する。細菌培養検査の結果が確定するには数日が必要で初診時の抗菌薬選択はある程度は経験的治療となり急性感染症治療には物足りない。

迅速診断法を利用すると15-20分で結果が判明する。急性扁桃炎はA群溶連菌の、鼻副鼻腔炎、急性中耳炎は肺炎球菌（ラピラン肺炎球菌HS（イムノクロマト法、大塚）、インフルエンザ菌（インフルエンザ菌抗原検出ELISA法、大塚）の存在を確認する。ラピラン肺炎球菌HSの感受性は中耳81.4%、鼻汁、上咽頭は75.2%程度である。

著者はほぼ全例について、鼻汁のグラム染色を施行、ドン食の有無を検査している。検査所要時間が20-30分と短時間であること、ドン食像を確認すればその菌が起炎菌である確立が高く、自信を持って抗菌薬を選択出来ることが利点である。12月から3月に主に鼻汁のグラム染色検査を実施した成績ではグラム陽性球菌（肺炎球菌）> M. catarrhalis > インフルエンザ菌の頻度の検出率で、菌陰性も15%存在した。ドン食の頻度は肺炎球菌> M. catarrhalis > インフルエンザ菌であった。季節により検出細菌の頻度、ドン食の頻度が異なるが病原性の強さ、ドン食の頻度から肺炎球菌を目標に抗菌薬を選択する。

グラム染色による抗菌薬選択

本邦ではセフェム系薬を投与しておけば安心との誤った信仰的考えがあった。上気道感染症にセフェム系薬をやたらに投与した事がPBP変化による多剤耐性肺炎球菌、およびBLNARインフルエンザ菌出現、増加の原因である。グラム染色検査により選択する抗菌薬を使い分ける事が大切である。

鼻汁、耳漏を検体とするとグラム陽性双球菌は肺炎球菌、グラム陰性桿菌はインフルエンザ菌、グラム陰性双球菌はM. catarrhalisと考えられる。グラム陽性球菌にはAMPC、AMPC/CVA（14:1）を基本とし、次にオラベネムやオゼックスを、グ

Table 1 Use of the appropriate antimicrobial agents for each situation based on the Gram staining results.

抗菌薬の使い分けが必要!	
・ グラム陽性球菌(肺炎球菌):	AMPC、CVA/AMPC(1:14) オラベネム、オゼックス
・ グラム陰性桿菌(インフルエンザ菌):	CDTR-PI(メリアクト) CFPN-PI(フロモックス) オゼックス
・ グラム陽性桿菌(M.catarrha):	CVA/AMPC(1:14) CAM オラベネム、オゼックス

ラム陰性桿菌には CDTR-PI, CFPN-PI を第一選択とし次にオゼックス, グラム陰性球菌には CAM, AMPC/CVA を投与する (Table 1).

選択する抗菌薬が決まったら投与量, 投与間隔を考える. 数年前から重要視されるようになった抗菌薬の体内動態と抗菌力の関係 (PK/PD) の概念である.

本邦は安全性が強調され, 抗菌薬の投与量が欧米の 1/3 - 1/2 と少ない. そのために PC 系は抗菌力が弱いと考えられている. AMPC の常用量は 30mg/kg/day, 分 3 とされてきたが多剤耐性肺炎球菌の蔓延に伴う対策として AMPC/CVA (14:1) が開発され 90mg/kg, 分 2 が Time above MIC (TAM) の面から必要とされている. 耳漏濃度も平均 5 µg⁴⁾ で日本の PRSP 最高が 4 µg であるので必要十分量が移行していることになる. セフェム系薬は発売当初 9 mg/day, 分 3 が基本であったが肺炎球菌に対する臨床効果が不十分なため, TAM40% を超える時間が必要とされ 18mg/day, 分 3 に変更となった. メリアクト® 9 mg/kg/day, 分 3 内服時の耳漏濃度は 0.7 - 1 µg/ml と低い. キノロン系であるクラビット® は発売当初は 300 mg/day, 分 3 だったものが, 400mg/day, 分 2 に, さらに AUC/MIC もとづき 500mg/day 分 1 に変更された. その結果 300mg, 分 3, 400mg 分 2 では無効であった肺炎球菌にも有効な薬剤となった. 近年新たに許可になったガレノキサシン(ジェニナック®) も PK/PD 理論にもとづき 400mg/day, 分 1 で投与し, 高い血中濃度およびその約

50% 強の薬剤が鼻汁, 耳漏へ長時間移行していて AUC/MIC もきわめて高く臨床効果の良さを裏付けている.

少量の薬剤をだらだら投与するよりも, 十分量を短期間 (5 日間程度) 投与する方が, 耐性菌増加対策上も医療経済の面からも有用と考える.

ガイドラインが発表されてからセフェム一辺倒から変化が生じているが全くの経験治療も少なくない. 耐性菌が蔓延しているので抗菌薬ならなんでも良いとする時代は 1980 年代を境に終了した. 細菌の種類によって抗菌薬を使い分けること, PK/PD 理論にもとづき十分量を短期間投与する, など臨床細菌学に興味をもって欲しいものである.

文 献

- 1) 杉田麟也, 山中昇, 保富宗城ほか: 乳幼児細菌性結膜炎, 中耳炎と鼻汁の細菌の関連についての分子生物学的研究. 日本耳鼻咽喉科学会, 110, 335, 2008
- 2) K. Hoshino, H. Watanabe, R. Sugita: High Rare of Transmission of Penicillin-Resistant Streptococcus pneumonia between Parents and Childre J. Clinical Microbiology, 40: 4357-4359, 2002
- 3) 日本鼻科学会編: 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン. 日本鼻科学会誌 49: 143-247, 2010
- 4) 杉田麟也, 山中昇, 工藤典代他: 小児中耳炎患者を対象としたクラブラン酸カリウム・アモキシシリン配合剤(クラバモックス) 小児用ドライシロップの有効性安全性の検討. JJA60: 221-241, 2007
- 5) 杉田麟也: 中耳炎・副鼻腔炎, 小児科, 46: 852-859, 2005

連絡先: 杉田麟也

〒 261-0004

千葉県千葉市美浜区高洲 3 - 14 - 1 - 401

杉田耳鼻咽喉科

TEL 043-279-0511 FAX 043-279-9532