

シンポジウム

抗菌薬の適正使用とは何か —いつ増量し、いつスイッチするか— (山口県の臨床データより)

菅原 一真 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

Individualized pharmacotherapy for pediatric patients with acute otitis media

Kazuma SUGAHARA, Hiroshi YAMASHITA

Department of Otolaryngology, Graduate School of Medicine Yamaguchi University

This study was planned to evaluate the clinical scores of pediatric patients in Yamaguchi prefecture. Symptom scores (Ear pain, High fever, Displeasure), Tympanic membrane scores (Rubefaction, Swelling, Light reflex, Discharge) were evaluated before and after medication of antimicrobial agents. Attending physicians valued the tympanic membrane scores compared with the score symptoms. In addition, the clinical efficacy of TBPM for pediatric patients with acute otitis media was shown in this study.

はじめに

小児急性中耳炎に関しては、ガイドライン^{1,2)}により一定の治療方針が示され、日常の診療に広く使用されている。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に基づいた抗菌薬の処方を行い、有効性、安全性、抗菌薬の選択に伴う起炎菌の変化について報告してきた^{3,4)}。ガイドラインでは治療効果が不十分な症例に対して、抗菌薬の変更や鼓膜切開の施行などの治療方針の変更を推奨している。中耳炎の重症度は治療前に臨床所見や鼓膜所見をスコアリングすることで判定され治療が開始されるが、治療効果とこれらのスコアを検討した報告は多くは

ない。今回、我々は小児急性中耳炎の重症例に対して、初回治療として抗菌薬を投与したにもかかわらず、効果不十分として抗菌薬を変更した症例を検討したので、報告する。

対象と方法

対象は平成18年1月から平成24年3月までに、山口大学医学部附属病院または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15歳未満の急性中耳炎症例 (重症) である。本研究では過去1か月以内に急性中耳炎の治療を受けたものは除外した。また、本研究では、基本的に鼓膜切開を行わず、抗菌薬による内

Table 1 Facilities for research

研究協力施設	
耳鼻咽喉科クリニック厚南	院長 井上英輝
おがたクリニック耳鼻咽喉科・眼科	院長 緒方正彦
坂本耳鼻咽喉科	院長 坂本邦彦
耳鼻咽喉科しみず医院	院長 清水敏昭
ひよしクリニック	院長 日吉正明

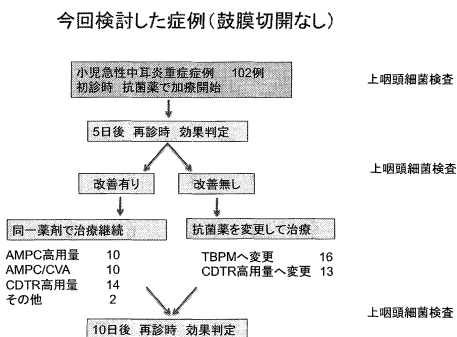
Table 3 Patients groups

患者背景		同一薬剤	TBPMに変更	CDTRに変更
性別	男	21	12	7
	女	15	4	6
年齢	1歳未満	3	4	2
	2歳未満	10	4	6
	3歳以上	23	8	5
平均		2歳1か月	1歳2か月	1歳1か月

服治療のみを処方した。5日後に再診させ、症状、鼓膜所見より効果判定を行った。症状、鼓膜所見は初診時と同じく重症度のスコアリングを用いたため、症状は耳痛、発熱、啼泣・不機嫌の3項目を評価し、鼓膜所見は鼓膜の発赤、鼓膜の膨隆、耳漏、光錐について評価した。改善の有無は担当医の判断とし、担当医が改善有りと判断した症例は、同一の抗菌薬で治療を継続した。改善なしと判定した症例は抗菌薬を変更して、治療を継続した。治療開始10日後に再診させ、効果判定を行った。初診時、5日後、10日後の各時点で上咽頭より細菌検査を行った (Table 2)。

今回の検討では再診時の治療効果判定によって、抗菌薬を変更された症例と変更されなかった症例を抽出し、担当医が効果不十分と考え抗菌薬を変更した因子について検討した。

Table 2 Protocols for research



結 果

10日後まで追跡可能であった症例を Table 3 に示した。同一薬剤で10日間治療された症例は36例であった。5日目に抗菌薬を変更した症例はTBPMに変更された症例が16例、CDTR高用量投与に変更された症例が13例であった。

各群において、初診時、5日目、10日目のスコアの推移を Fig. 1 に示した。同一薬剤で治療可能であった症例では、ほとんどのスコアが5日目には改善していた。ただし、鼓膜所見の光錐のスコアは5日目では改善せず、10日目に遅れて改善することが示された。一方で5日目で改善無しと判断されて、抗菌薬をTBPMないしはCDTR高用量投与に変更された症例では、鼓膜所見の項目 (鼓膜発赤、鼓膜の膨隆、光錐) は比較的高値であった。症状の項目 (耳痛、発熱、啼泣・不機嫌) は5日目には低値を示していた。このことから、症状スコアは中耳炎が改善したかどうかを判定する際には参考にされず、鼓膜所見のスコアを参考に改善の有無を判定し、薬剤変更が行われていたことが明らかになった。鼓膜所見のスコアの中でも光錐の項目は5日目の時点では、ほとんど全ての症例で改善しておらず、治療経過を判定するには参考にしにくい項目であると考えられた。また、耳漏に関しては、耳漏を認める症例でも5日間で消失する例がほとんどであり、これも治療の効果判定としては参考にしにくい項目であると考えられた。

項目別スコア推移のまとめ

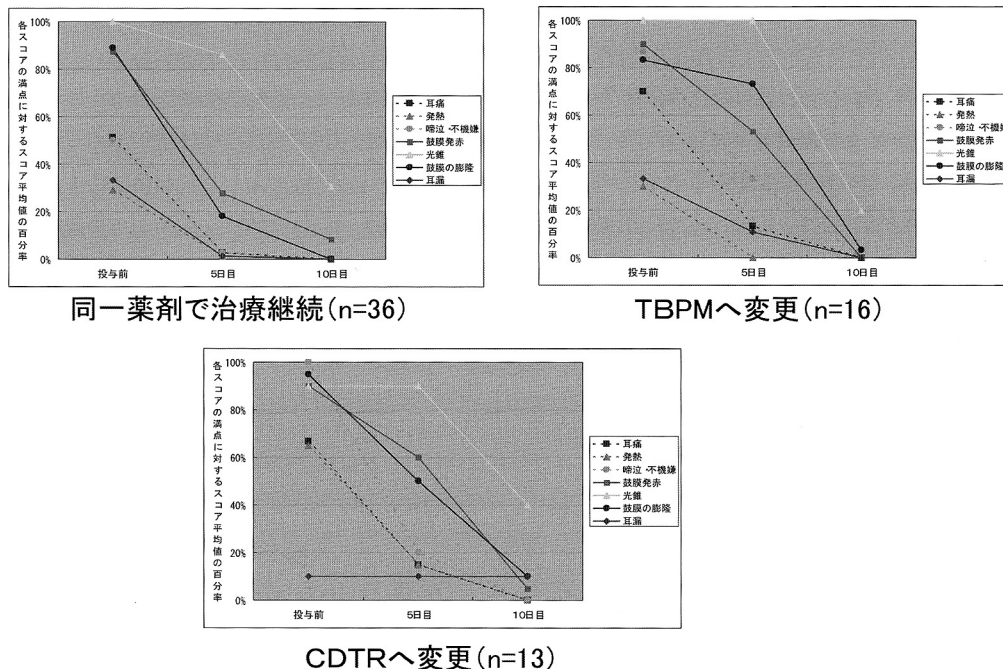


Fig. 1 Change of the scores of findings in the patients

治療効果についてであるが、5日目に効果不十分と判定され、抗菌薬を変更された2群（TBPMに変更された群、CDTRに変更された群）においても、10日目にはほとんどのスコアが低値となっていた。このことより薬物の変更が臨床経過

に良好な結果をもたらす可能性が示された。

次に、今回検討した3群間の細菌学的効果について、Fig. 2に示した。治療開始前の細菌検査では、各群とも肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラキセラの3種類が大部分であった。治療開始5日目では、同一薬剤で治療可能であった群では検出された菌株が減少しており、スコアリングの結果と矛盾しない結果となった。一方で、薬剤を変更しなければならなかった症例の群では、治療開始5日目では、検出される菌株はほとんど減少していなかった。これらの群で薬剤をTBPMないしはCDTR高用量投与に変更すると治療開始10日目には、検出される菌株は大幅に減少していた。TBPMに変更した群とCDTR高用量投与のに変更した群を比較すると、TBPM投与群で10日目で検出される菌株はより少ない結果となった。

細菌学的効果

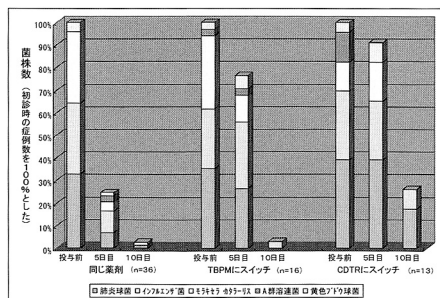


Fig. 2 Change of clinical specimens from nasopharynx

考 察

我々は山口県内の研究協力施設と共同研究として小児急性中耳炎の臨床像について検討を行ってきた。今回は、治療経過が不十分な症例に着目し、抗菌薬を変更する際の指標について検討した。現在の小児急性中耳炎診療ガイドラインでは、中等症や重症例にはペニシリンを中心として抗菌薬を使用することが推奨されている。また、治療経過で改善なしと判断された場合には抗菌薬を変更することが示されている。しかしながら、改善なしと判断する基準は示されていない。今回の我々の検討では、スコアリングに使用する項目について検討を行った。その結果、治療の効果判定には鼓膜所見のうちでも、鼓膜の発赤と鼓膜の膨隆といった2項目が最も参考にされていることが予想された。症状スコアは中耳炎の経過にかかわらず、5日間で改善してくることから、中耳炎の治療経過を判断する際に参考にしにくいと考えられた。

これまでに、薬剤の効果判定には、馬場の臨床薬物治療学大系・臨床薬効評価・耳鼻咽喉科領域抗菌薬薬効判定基準⁵⁾が用いられてきた。この方法では、耳痛、耳閉塞感、鼓膜発赤、中耳分泌物量の4項目を評価する。耳痛の項目は中耳炎の経過で自然に軽快することや、耳閉塞感の項目は小児において評価しにくいことより、小児急性中耳炎治療における治療効果判定には使用しにくい面があった。山中らはガイドラインで示された重症度スコアを治療の効果判定に用いて報告している⁶⁾。この中で山中らは重症度スコア抗菌薬の臨床効果を客観的に評価できるシステムとして有効であるとしているが、スコア判定と主治医による判定が完全に一致したものは59.6%と若干の乖離があるともしている。重症度スコアの中に症状スコアが含まれており、自然軽快する症状スコアは主治医判定では重視されないことが今回の検討で明らかとなったが、同じ理由によるものと推察される。中耳炎の臨床経過を客観的に評価する方法はまだ確立されていないが、広く認識されているガイドラインの重症度スコアを用いる方法が今後主流になって

ゆくものと考えられる。今回の結果は、鼓膜所見がより重要であることを示しており、引き続き中耳炎の臨床経過を評価する方法について検討を行ってゆく予定である。

今回の検討では変更薬剤のひとつとしてTBPMを使用した。TBPMは小児適用が認められたカルバペネム系経口抗菌薬として使用されている。その有効性は広く知られている⁷⁾が、小児急性中耳炎での使用方法については、これまでのガイドラインでは示されていない。今回の検討では、初回の抗菌薬治療で改善不良な症例に使用することで、臨床的にも細菌学的にも良好な結果が示された。TBPMは初回の治療で改善不良な難治例には有効であると考えた。

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、日吉正明先生に感謝申し上げます。

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) 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009年版. 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 (編) 金原出版 (東京), 2009.
- 3) 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.
- 4) 菅原一真, 橋本誠, 御厨剛史, 他: 小児急性中耳炎診療ガイドライン (2009年版) に基づいた診療の有効性について. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 28: 31-34, 2010.
- 5) 馬場駿吉: 臨床薬物治療学大系 4 臨床薬効評価 (海老原昭夫, 小倉力, 中野重行, 他編) .

情報開発研究所, 1987; 320-332.

- 6) 山中昇, 杉田麟也, 宇野芳史, 他: 小児急性中耳炎に対する Tosufloxacin 細粒 15% の有効性の検討. 耳鼻臨床 105: 381-392, 2012.
- 7) 砂川慶介: 新規経口カルバペネム系抗菌薬「テビベネムピボキシル」(オラベネム®小児用細粒 10%) の薬理学的特性と臨床成績. 日化療会誌 57: 279-294, 2009.

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

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

E-mail kazuma@yamaguchi-u.ac.jp