

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—」 耐性菌を増やさないという視点からの考察

林 達哉

旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

Potential pitfalls of a rapid pneumococcal antigen detection test for acute otitis media

Tatsuya HAYASHI

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

A rapid pneumococcal antigen detection test for acute otitis media (RAPIRUN[®] *S. pneumoniae* HS "otitis media/sinusitis", Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan) has recently become available. We have evaluated this immunochromatographic test in a daily clinical setting to think about an appropriate antibiotic choice in both cases of positive and negative test results. A rapid antigen detection test and conventional bacterial culture for identification of causative pathogens were performed to thirty-eight middle ear fluids (MEFs) from 38 pediatric patients with acute otitis media. Sensitivity and specificity of this test were 50.0% and 90.9%, respectively. Positive test results indicate we could choose amoxicillin or amoxicillin clavulanate from its high specificity. On the other hand, if we choose cephalosporins in all cases with negative test results to the potential causative pathogens, BLNAR or BLPACR, 86.8% of the patients (33 out of 38) have to take cephalosporins, in spite that there were only 7 (18.4%) such cases. It seems more appropriate to choose amoxicillin first, to evaluate its efficacy after 72 hours, and to switch to cephalosporins if necessary.

はじめに

抗菌薬の効果に関する適切な評価は、適切な時期に適切な指標をもってなされなければならない。適切な時期に関して小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009 年版は、「3～4日目に病態の推移

を観察することを推奨」している（推奨度 A）¹⁾。また、鼓膜所見は急性中耳炎の重症度すなわち予後ともよく相関するとされ²⁾、適切な評価の指標としてガイドラインでも推奨されている。従って、抗菌薬投与後 3～4日目に、鼓膜所見の改善

をもって、抗菌薬の継続もしくは増量や変更（スイッチ）を判断する事になる。

一方、抗菌薬のスイッチを考えた場合、どの抗菌薬を選択すべきか、という別の課題にも直面することになる。外来診療で迅速に原因菌を推定する手段として従来のグラム染色に加え、肺炎球菌抗原迅速診断キット（ラピラン®肺炎球菌 HS、大塚製薬株式会社）が使用可能となった。このキットは急性中耳炎の原因菌を同定する場面において有力な武器となる可能性がある一方、使い方を誤ると抗菌薬の適正使用を損なう危険性も秘めている。

今回我々はラピラン肺炎球菌 HS を臨床の現場で使用し、その実際の使用方法に関して考察を試みた。

対象と方法

2012年1月から同7月の期間に、北海道市立根室病院耳鼻咽喉科で鼓膜切開を実施し、中耳貯留液の迅速診断を行った小児急性中耳炎中等症ならびに重症症例38例を対象とした。38例のうち、1ヵ月以内の抗菌薬使用歴がない症例が17例、1ヵ月以内に使用した既往がある症例が21例であった。更に、2週間以内の抗菌薬使用歴を有する症例が15例を占めた。鼓膜切開刀による切開後、Atoms® tap を用いて中耳貯留液を採取した。切開前には十分な量の生理食塩水にて外耳道の洗浄を行った。

結果

Fig. 1 に、対象となった患者の年齢分布を示す。0歳児と1歳児で全体の63%を占めていた。Fig. 2 に中耳貯留液の培養結果を示す。38例中、菌が分離同定された症例は20例、培養陰性例が18例であった。中耳貯留液から菌が分離同定された20例は、いずれも単独菌種の同定であった。

Table 1 は、迅速診断と培養検査それぞれの結果を示している。迅速診断にて肺炎球菌抗原が陽性であったのは5例、培養検査にて肺炎球菌が分離同定されたのは6例であった。培養検査を基準とすると、迅速診断で肺炎球菌が同定できる感度

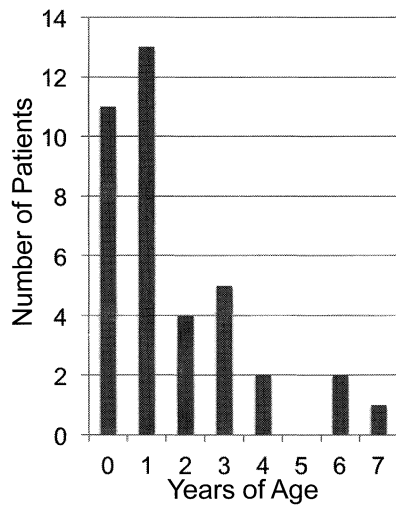


Fig. 1 Patient age distribution

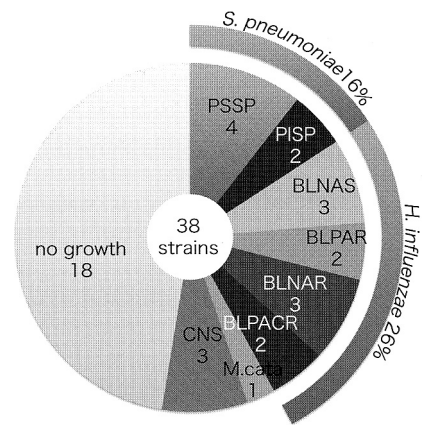


Fig. 2 Bacterial culture results of middle ear fluids

PSSP: penicillin susceptible *Streptococcus pneumoniae*, PISP: penicillin intermediately resistant *S. pneumoniae*, PRSP: penicillin resistant *S. pneumoniae*
 BLNAS: beta-lactamase non-producing ampicillin susceptible *Haemophilus influenzae*, BLNAR: beta-lactamase non-producing ampicillin resistant *H. influenzae*, BLPAR: beta-lactamase producing ampicillin resistant *H. influenzae*, BLPACR: beta-lactamase producing amoxicillin clavulanate resistant *H. influenzae*
 PSSP: MIC (minimum inhibitory concentration) to Penicillin G $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$, PISP: $0.12-1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$, PRSP: $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$
 BLNAS: MIC to ampicillin $\leq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$, Low BLNAR: $2 \mu\text{g}/\text{mL}$, BLNAR: $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$, BLPAR: beta-lactamase positive and resistant to ampicillin, BLPACR: beta-lactamase positive and resistant to amoxicillin clavulanate

Table 1 Sensitivity and specificity of the rapid pneumococcal antigen detection test

Sensitivity : 50.0% (3/6), Specificity : 93.8% (30/32), Positive predictive value : 60.0% (3/5), Negative predictive value : 90.9% (30/33)

		Culture		
		Positive	Negative	Total
Rapid antigen detection test	Positive	3	2	5
	Negative	3	30	33
	Total	6	32	38

は50.0% (迅速診断陽性3例/培養陽性6例), 特異度は93.8% (迅速陰性30例/培養陰性32例)であった。キットの添付文書における感度である81.4% (迅速陽性48例/培養陽性59例), 特異度は80.5% (迅速陰性165例/培養陰性205例)と比較すると, 特異度は高かったが, 感度は低かった。

迅速診断が陰性で培養検査でも肺炎球菌が同定されなかった30例における菌の分離同定状況をFig. 3に示す。中耳貯留液の培養検査ではBLNARが3株, BLPACRが2株分離された。

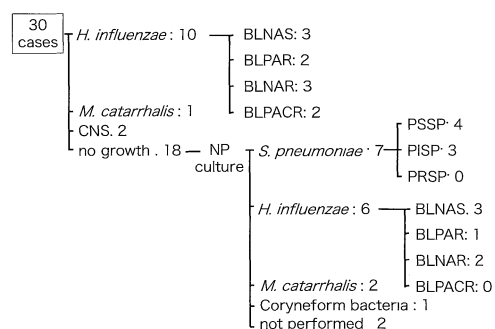


Fig. 3 Final bacterial isolates in 30 cases with the negative results of culture and antigen for *S. pneumoniae*

CNS : coagulase negative staphylococcus,
NP culture : nasopharyngeal culture

迅速診断にて肺炎球菌抗原が陰性, かつ中耳貯留液培養でも肺炎球菌が同定されなかった30例の培養結果を示す。中耳貯留液の培養が陰性であった18例については上咽頭培養の結果もあわせて示す。アモキシシリンあるいはクラブラン酸アモキシシリンの効果が期待しづらいBLNARが原因菌と考えられる例は合計5例, BLPACRは2例であった。

また, 中耳貯留液の培養にて菌の発育を認めなかった18例を対象に, 同時に施行した上咽頭拭い液の培養検査にて中耳炎原因菌の推定を試みた。複数菌が分離同定された場合には菌量の多い菌種を採用した。その結果, BLNARは2株分離同定された。

考 察

今回の検討では迅速診断キットの感度は50.0%であり, 十分とは言えない結果だった。これは, 1ヵ月以内, 更には2週間以内の抗菌薬使用歴を有する症例が多かったことが原因である可能性がある。しかし, Hotomiらの報告では, 抗菌薬使用歴によって同キットにおける感受性の差は認めていない³⁾。症例数の差が結果の差となって現れた可能性は否定できないが, 臨床の現場では高い感度と十分な特異度が要求されており, 症例を増やして更なる検討を続ける予定である。

高い特異度を考えると, 迅速診断にて中耳貯留液中に肺炎球菌抗原が同定されれば, 抗菌薬を選択する上で非常に有力な情報となる。例えば, 既に他院にて抗菌薬処方が行われ, 培養検査がなされていない様な症例において, 抗菌薬選択に迷うような場面において, 迅速診断の陽性をもってアモキシシリン (AMPC) あるいはクラブラン酸アモキシシリン (CVA/AMPC) を, 自信をもって選択することが可能となる。

一方, 迅速診断が陰性であった場合の取扱には十分な注意を要する。迅速診断が陰性であった症例に対して, インフルエンザ菌の関与を想定してセフェム系抗菌薬を処方すると, 今回の検討の場合38症例中33例, 実に87%の症例に対してセフェム系抗菌薬を選択することになる。BLANSはAMPC高用量, BLPARはCVA/AMPC1:14製剤の効果を期待することができる。ペニシリン系抗菌薬の効果が期待しづらいBLNARあるいはBLPACRが原因菌と考えられる症例は, 38例中7例にしか過ぎない。セフェム系抗菌薬の濫用が薬剤耐性肺炎球菌の蔓延と中耳炎の難治化を招

き、ガイドライン作成の気運を盛り上げたのだという歴史は重い。急性中耳炎に対する抗菌薬の適正使用を考える上で、第一選択抗菌薬をアモキシシリンとする考えは、ガイドラインの中でも中核を担う戦略だったはずである。抗菌薬選択に影響を与える新たな概念や方法を取り入れる際には、耐性菌をできるだけ増やさない抗菌薬選択として矛盾のない方法であるのかどうかを常に検証する姿勢が求められる。

迅速診断が陰性であった症例に対する対応は、従来通り鼻咽腔あるいは中耳貯留液の培養を行った上で、AMPCを選択する方法が最良と考えられる。AMPCの効果を3～4日後に評価して効果が十分でない例に対してのみ、抗菌薬のスイッチを考慮することにより、セフェム系抗菌薬の処方量増加を防ぐことが可能となる。即ち、迅速診断陰性例に対する対応は従来通りガイドラインに準じる方法が望まれる。

ま と め

1. 小児急性中耳炎患者の鼓膜切開により得られた中耳貯留液38検体に対して肺炎球菌抗原迅速診断キット(ラピラン®肺炎球菌HS)を使用しキットの利用方法を検討した。
2. 中耳貯留液の培養結果を基準とすると迅速診断キットの感受性は50.0%、特異度は93.8%だった。
3. 高い特異度から迅速診断キットが陽性の場合には肺炎球菌が原因菌であると考えAMPCあるいはCVA/AMPC 1:14製剤を選択することが可能である。
4. 迅速診断が陰性の場合にインフルエンザ菌が原因菌でありAMPCが無効であることを想定してセフェム系抗菌薬を選択すると、86.8%の患者にセフェム系抗菌薬を投与することになる。迅速診断陰性はAMPCが無効である根拠とはならず、従ってセフェム系抗菌薬を選択する根拠ともならないことは、抗菌薬の適正使用上重要な視点である。
5. AMPCを第一選択とし、その効果を3～4日後に評価して、抗菌薬の増量やスイッチを考慮する従来からの対応が望ましいと考えられる。

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: 金原出版株式会社; 2009.
- 2) Hotomi M, Yamanaka N, Shimada J, Ikeda Y, Faden H: Factors associated with clinical outcomes in acute otitis media. *Ann otol rhinol laryngol*, 113 (10): 846-52, 2004.
- 3) Hotomi M, Togawa A, Takei S, Sugita G, Sugita R, Kono M, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic ODK-0901 test for detection of pneumococcal antigen in middle ear fluids and nasopharyngeal secretions. *PloS one*, 7 (3): e33620, 2012.

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-mai thayashi@asahikawa-med.ac.jp