
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— 開業医の立場から—

内 菌 明 裕

せんだい耳鼻咽喉科

A consideration on the appropriate use of antimicrobial agents for children with acute otitis media from the point of view of a practitioner

Akihiro UCHIZONO

Sendai ENT Clinic

I reported about a basic principle of appropriate use of antimicrobial agents for children with acute otitis media(AOM). We can use several devices for choice of antimicrobial agents.

They are three guidelines for AOM, the *S.pneumoniae* antigen detection kit, the results of culture and the schematic scale of ear drum(OMNI cycle).

1. At the time of the first visit, to assess accurately the severity.
2. It is sufficient to consider the age and previous administration of antimicrobial agents.
3. In clinically severe cases of high fever and advanced otalgia, myringotomy must be selected actively.
4. Confirm the presence of *S. pneumoniae* using the antigen detection kit by middle ear fluid, and in severe cases, should also be submitted at the same time the culture test.
5. AMPC must be selected firstly, but in cases with the vomer administration of antimicrobial agents, cepheems, a new penem and a quinolone should be considered.
6. Consider the concentration of drug in the blood, the dosage must be administered in an amount sufficient from the beginning.
7. Within four days at least, we must evaluate the changes in severity score. If the rate of improvement will be less than 50%, consider the change of the drug.
8. When the results of culture were found, consider changing agent as needed based on the results.
9. The finding of ear drum is observed to terminate the administration of antimicrobial agents in the OMNI cycle if entering the Phase C(Convalascent phase).

はじめに

平成23年4月以降、全国の自治体で、肺炎球菌ワクチン並びにHibワクチン接種の公費補助が実施されるようになった。当院での診療状況を見ると平成23年上半期に比べ下半期以降では、小児急性中耳炎に対する鼓膜切開件数が激減した。これはすなわち、ワクチン接種の普及に伴い肺炎球菌感染が減少したことにより、重症度の高い中耳炎の件数が減ってきていると考えるべきであろう¹⁾。しかもこの半年ぐらいの状況を見る限り、あまり痛がる様子もなかったのに、いつの間にか耳漏が出ていたという訴えで受診する急性中耳炎症例が増えている印象がある。

その一方で、急性中耳炎の起炎菌は、耐性化が進み、耐性菌による難治化の問題も並立している²⁾。

今回のシンポジウムのテーマは、抗菌薬の適正使用とは何か？抗菌薬をスイッチするタイミングはいつか？投与量をどうするのか？肺炎球菌迅速キットをどう使いこなすのか？鼓膜切開のタイミングをどう考えるか？と、盛りだくさんである。結論から言えば、抗菌薬の適正使用とは即ち、有効な薬剤を選択して、必要にして充分量を投与することであり、また、その事によって耐性菌を発生させないことである。日常診療の中でのローカルエビデンスに基づき、主として小児急性中耳炎に的を絞って、報告する。

1. 現状

Fig. 1は、当院の過去7年間の鼓膜切開件数の推移である。年間150件から200件ぐらいで推移してきていたが、2011年になり激減した。平成23年4月から肺炎球菌ワクチン接種の公費負担が始まっており、この極端な減少は、ワクチン接種率の増加と関連すると考えるのが妥当であろう。しかも、痛がらないうちに何となく鼓膜が穿孔して耳漏が出ているというようなケースが最近増えてきたような印象がある。すなわち、急性中耳炎が軽症化してきているのではないかと推測が成り立つ¹⁾。

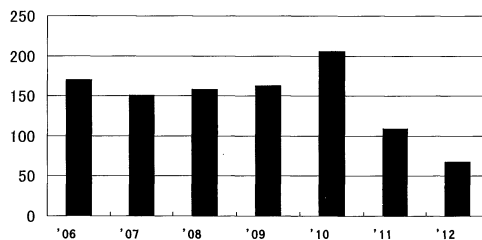


Fig. 1 Annual trends of number of myringotomy in Sendai ENT Clinic

一方、急性中耳炎の起炎菌は、三大起炎菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラリスのいずれもが耐性化が問題になっている²⁾。Fig. 2は、当院における過去12年間の二大起炎菌のPenicillin G (PCG)に対する耐性化率の変遷を示している。肺炎球菌に関して言えば、2002年を境にPRSP, PISPが減少し、ここ1, 2年は、検出される肺炎球菌は、ほぼ全てPSSPとなっていた。懸念されるのは、今年(H24年)になってから、PISPの検出が認められ始めている点である。一方、インフルエンザ菌は耐性化が年々進行して、ここ数年では、ほぼ100%がMIC1以上となっている。

2. 抗菌薬適正使用のためのツール

臨床上的実際のタイムスケジュールはどうなる

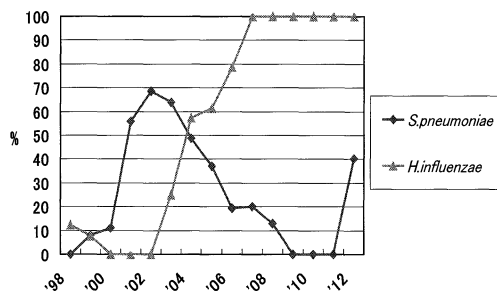


Fig. 2 Annual trends of the ratio of resistance against PCG about *S.pneumoniae* and *H.influenzae* detected from middle ear fluids in Sendai ENT Clinic (*S.pneumoniae*: MIC \geq 0.125 *H.influenzae*: MIC \geq 1)

かと言えば、中等症以上の症例では、トリアージのポイントは、5カ所程度あると思われる。まず、初診時、次いで3.4日後の第2診時、培養結果が利用できる5日目以降の第3診時、初診から7日目の第4診時、更に初診から2週間後の第5診時である。まず初診時に、いかに重症度を的確に判定し、適切な抗菌薬を選択するかが最も重要になる。

そのために我々に与えられているツールには、以下のようなものがあると考えられる。

①診療ガイドライン②細菌やウイルスの迅速キット③鼓膜所見の目安としてのOMNIサイクルそして④起炎菌の培養結果である。

《ツールその①》診療ガイドライン。

現在、小児急性中耳炎に関して我々が使える診療ガイドラインには、以下のような3種類がある。1番目は、主に耳鼻咽喉科医を対象とした耳鼻咽喉科感染症研究会並びに耳科学会、小児耳鼻咽喉科学会編のガイドライン2009（以下ガイド1）である³⁾。2番目は、主に一般診療所医師、病院勤務医師を対象とした日本感染症学会編の感染症治療ガイド2011（以下ガイド2）である⁴⁾。3番目は、米国の小児科医を対象としたAmerican Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of acute Otitis media（以下ガイド3）である⁵⁾。ところが、この3つのガイドラインには、少なからず温度差がある（Table 1）。ガイド1では鼓膜所見が重視されており、その重症度をスコア化してなるべく客観的な判断ができる様に工夫されている。ガイド2では、抗菌薬の前投薬のあるなしがトリアージの重要ポイントとなっており、重症度の判定はガイド1を参照するようになってはいるが、鼓膜所見より臨床症状を重視している。一方、ガイド3では、年齢と臨床症状を重視しており、6ヶ月未満児では中耳炎が疑われれば、確定的でなくても、はじめから抗菌治療を推奨している。いずれのガイドラインでも、軽症の場合には、48-72時間の観察期間を経て後に評価

ガイドラインと対象	基本方針	共通点	相違点
耳鼻科ガイドライン2009 主に耳鼻科医	スコアで評価	①軽症例は48-72時間抗菌剤を投与せずに観察する ②第一選択薬はPc製剤	鼓膜所見重視
JAIID/JSC感染症治療ガイド2011 主に一般臨床医	前投薬のあるなしでトリアージ 重症度は耳鼻科ガイドラインが基準		臨床症状重視
American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media 主に小児科医	年齢と臨床症状を重視		年齢と臨床症状重視 ・6mo未満児は、中耳炎が確定しなくても抗菌剤 ・6mo-2yo児では中耳炎が確定すれば抗菌剤

Table 1 Comparison of three guidelines for treatment of acute otitis media in children

をするというオプションが設けられている。

このように、急性単純性中耳炎の場合には、いずれのガイドラインに沿っても起炎菌の推定に関してはあまり重要視しておらず、第1選択薬は、どのガイドラインでも、まずはペニシリン系薬剤（以下Pc剤）を用いるべきだとされている。Pc耐性肺炎球菌やPc耐性インフルエンザ菌の増加が著しいことは周知の事実であるが、やはりこの優位性は動かないものようである。その根拠は、とりもなおさず、内服後の血中濃度の違いによるところが大きいと思われる。CVA/AMPCの血中濃度は他の常用製剤を遙かにしのぎ、二大起炎菌に対して十分な臨床効果が期待できるとされている⁶⁾。

問題となるのは、初診時点で、単純性の中耳炎ではない反復性症例や遷延性症例である。反復性中耳炎のリスクファクターとして、従来採りあげられているものは、低年齢、起炎菌の薬剤耐性化、生活環境因子（兄弟姉妹の有無、集団保育の有無、受動喫煙など）、ウイルスの関与、胃食道逆流症の有無などである³⁾。更にこれらに加えて、先述のように、肺炎球菌ワクチンの接種、未接種の問題や抗菌剤の前投薬の問題などが絡んでくると思われる。

年齢に関していえば、ガイド3では特に重視されており、6ヶ月未満児では中耳炎が疑われた場合には、たとえ診断が確定しなくてもその時点でのPc剤を用いた抗菌治療が推奨されている。ガイド1でも、2才未満では重症度スコアに、はじ

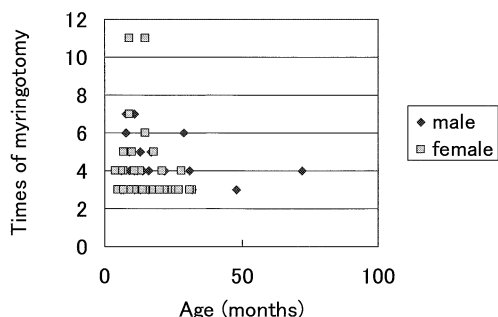


Fig. 3 The age distribution of children who received Myringotomy more than three times in Sendai ENT clinic from 2005 to 2012. (n=101)

めから3点が与えられている。Fig. 3は、当院で過去7年間に実施した鼓膜切開例896例1317耳についての検討であるが、これらの中で、3回以上の切開を実施した症例は101例、11.3%で初発時の平均年齢は、14ヶ月（1才2ヶ月）であった。このように多数回切開を受けた患児は、ほぼ生後20ヶ月以内に含まれていることがわかる。

先行抗菌薬の有無に関しては、ガイド2で重視されている。Fig. 4は、先行抗菌薬を投与された群とそうでない群を比較してみた当院の成績である。症例は、今年の1月から8月までに当院で鼓膜切開を実施した2才以下の症例36例である。培養の結果を比べてみると、抗菌薬前投与群では、

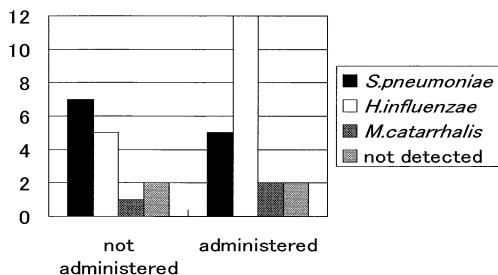


Fig. 4 Comparison of the difference of bacteria isolated from the middle ear fluids in the patients under age of two those were not administered antimicrobial agents(n=15) and those were administered within one month(n=21). (from January to August, 2012 in Sendai ENT clinic)

インフルエンザ菌の検出頻度が明らかに高いことが分かる。

ワクチン接種の有無については、普及が先行している米国では、すでに調査が進み、肺炎球菌感染症に変化が起きていることが報告されているが¹⁾、我が国では現在調査が進行中であり、現時点では明確なエビデンスがなく、ガイドライン上も記載がない。今後のデータの集積が必要となろう。当院での先述の症例群について、肺炎球菌ワクチンの接種状況と培養結果とを比較してみたところ両群で目立った差は認められなかったが、やはり症例数が少ないことと実際の接種回数にもばらつきがあるため、コメントは難しく、今後更に症例を重ねて検討すべきと考える。

また、臨床的な判断として、従来、発熱や機嫌不良、高度の耳痛といった臨床症状が強い場合には、起炎菌は肺炎球菌だろうと推測しても余り齟齬はなかったが、最近の軽症化を勘案して、検出菌毎の初診時の重症度スコアを比較してみた。平成24年1月から6月に鼓膜切開を実施して、中耳貯留液から肺炎球菌とインフルエンザ菌がそれぞれ単独で検出された症例それぞれ9例ずつについて検討した。症例数は少ないが、意外にもインフルエンザ菌検出症例の方がスコアも発熱状況も高度である印象であった (Fig. 5)。従って、臨床症状からだけでは判断は難しいと言えよう。

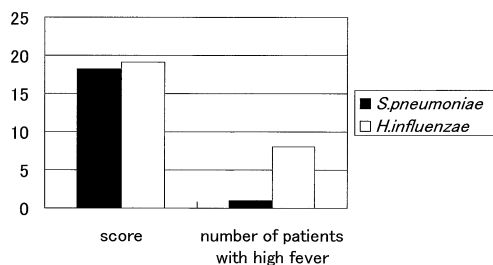


Fig. 5 Comparison of severity score and number of patients with high fever(>38.5°C) at the time of the first visit between the patients isolated *S. pneumoniae* (n=9) and *H. influenzae* (n=9) from middle ear fluids. (Jan.-June, 2012 Sendai ENT clinic)

《ツールその2》迅速診断キット

さて、初診の段階で、ある程度の起炎菌を推測できれば、抗菌薬選択の有用な手段となることは明白である。病原微生物を知る上で、重要なツールとなるのが、いくつかの迅速キットである。今回は平成23年12月から臨床使用が可能になった肺炎球菌抗原迅速検査キットについて検討してみた。全国レベルでの治験を行った際の当院のデータでは、中耳貯留液または耳漏では、感度94.7%、特異度77.9%、一致率82.5%、上咽頭鼻汁では、それぞれ、88.2%、91.7%、90.2%と好成績を示した⁷⁾。Table 2は、本キットが臨床使用できるようになってから検討した成績である。対象は昨年12月から5月までに当院を受診した、急性中耳炎症例36例である。サンプルは、中耳貯留液14例、耳漏8例、上咽頭ぬぐい液14例であった。判定結果は、陽性17例、陰性19例で、迅速キットと培養検査を同時に行ったケースが、これらの中で、17例あった。併用した群では、重症度スコアの平均が18.4で、迅速キット単独使用群の14.1に比べて高い傾向であった。

併用した群での成績を検討してみると、検出感度は80%で、特異度83.3%、一致率82.4%とまずまず満足できる成績であった。

では、実際にこのキットは、今後どのような状況

で有用かについて検討が必要であるが、次の2点が考えられる。即ち、まず急性中耳炎や急性副鼻腔炎のガイドライン上で、初診の時点で、起炎菌の推定に使う方法である。軽症の場合には、必要性は少ないが、中等症重症の場合には、初診時点で、起炎菌が同定できれば自信を持って抗菌薬を選択できるし、患者や家族への説明もしやすい。また、もう一つの使い道は、ガイドラインに沿わない反復例や難治例で使う方法である。すでに多くの抗菌薬が先行投与されている場合、起炎菌の推測は困難である。先述のように、インフルエンザ菌が主体となってくるものの、肺炎球菌が検出されることもある。Pc剤を自信を持って使えるのであれば、本キットは大変有用なツールとなる。

問題は、判定が陰性の時にどのように対処すべきかという点である。まずは、インフルエンザ菌を想定して、セフェム系薬剤を主体に選択する方法が考えられる。また、判定が陰性であっても初発例の場合には、ガイドラインに沿ってPc剤を投与する場合もありうる。もしそうならば、本キットを使用する有用性は低くならざるを得ない。また、ウイルス性との判断で、あえて抗菌薬を投与しないという選択肢もある。また、一方で、耐性インフルエンザ菌を想定して、はじめからニューキノロン系薬剤を選択する方法も考えられる。

本キットに関する2番目の問題点は、検査用にとどの検体を用いるかという点である。Fig. 6は今年の1月から6月に、当院で培養検査に提出された検体別の検出菌の株数を比較した成績である。中耳貯留液では、ほぼ単独菌が検出されているのに対して、耳漏では2菌種検出例が30%近くにとのぼり、上咽頭液では、単独検出症例は3割を切り、2菌種検出例が最も多く約50%、3菌種検出される例も25%認められた。培養結果は、第二次選択の際に重要な指標となる成績であるが、初診時に迅速キットで判定する際にも重要である。やはり、まずは中耳炎であれば鼓膜切開にて得られた中耳貯留液を選択すべきであろうし、自

Table 2 The results of *S.pneumoniae* antigen detection kit (Rapirun® *S.pneumoniae* HS) from Dec. to May, 2012 at Sendai ENT Clinic. The sensitivity was 80%, specificity was 83.3%, and agreement ratio was 82.4%.

中耳貯留液 (又は耳漏)		培養検査		
		陽性	陰性	合計
キット 判定	陽性	4	2	6
	陰性	1	10	11
	合計	5	12	17

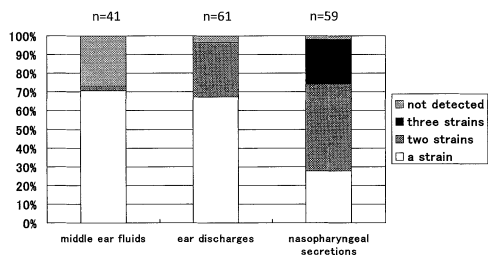


Fig. 6 Comparison of the number of detected strains among different specimens from pediatric patients with acute otitis media at Sendai ENT clinic from Jan. to June, 2012. (middle ear fluids : n=41 ear discharges : n=61 nasopharyngeal secretions : n=59)

ずと中等症以上の症例が対象となる。

本キットの3番目の問題点は、培養検査を同時に行うか否かという点である。まず、保険診療上の問題はどうかという点が上げられる。網羅的に両方の検査を行えば、診療費が増大してしまうために、保険診療上、好ましくない。しかしながら、判定が陰性であった場合には、次の段階でのトリアージのためにはどうしても培養を行っておく必要がある。

一方、陽性であったとしても、薬剤耐性や混合感染の問題など、知りたい情報は多い。結局、現時点では、重症度が高い症例では、両方の検査を行うことが質の高い治療法に近づくのではないかと考えられる。

《ツールその3 鼓膜所見ガイド～OMNI サイクル》

抗菌薬を投与後、3、4日目の最初のトリアージの時点では、殆どの場合には、培養結果は出していない。臨床的な判断が重要となる。そこでガイドラインに沿って、重症度スコアを元に予後が推定できるのかについて検討した。症例は、平成24年1月から6月に当院を受診した小児急性中耳炎症例で、鼓膜切開を実施して中耳貯留液から培養を実施した18例である。第2診時の重症度スコアを比較してみると、改善率が50%以上で、スコアの数値が10点以下に改善しているかが予

後に影響している印象であった。すでに山中らは、第2診時の重症度スコアの改善率50%以上の症例を有効度A、それ未満を有効度Bと分類して、有効度Aの群が予後が良いという成績を報告をしているが⁸⁾、当院での結果もそれと同様の成績と考えられた。鼓膜所見の指標としたのは、OMNI サイクルと呼ばれる鼓膜所見ガイドであるが、耳鼻咽喉科医としては、他の科の医師との差別化をするという点でこの所見サイクルを参考にすることが大変有用であると考え⁹⁾。

《ツールその4 培養結果》

次いで、2度目のトリアージポイントであるが、この時点では、培養結果が有用なツールとなる。Fig. 7は、過去7年間の当院の中耳貯留液からの検出菌の変遷であるが、肺炎球菌とインフルエンザ菌ではほぼ6割を占めており、先述のように、肺炎球菌の耐性が低いことから、当院の状況では、肺炎球菌であればPc剤で十二分に効果が期待できるし、インフルエンザ菌であれば、セフェム系薬剤の高用量投与や新たに開発されたベネム系薬剤や小児適応が拡大されたニューキノロン系薬剤の使用が考慮される状況である。全国レベルのサーベイランスのエビデンスはむしろ重要であるが、起炎菌の動向は、実地臨床では、近隣の臨床家の抗菌薬の使用傾向などに影響を受けるため、こういったローカルエビデンスの方が重要であると考えている。

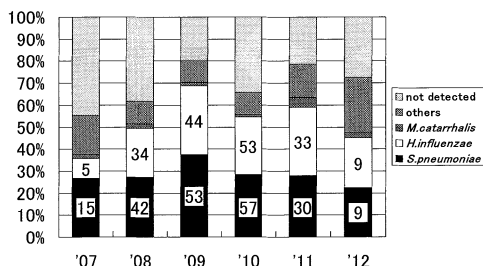


Fig. 7 Annual trends of changes in the ratio of bacteria isolated from middle ear fluids at Sendai ENT clinic.

実際の臨床例での検証

【症例】1才0ヶ月の女児。

【主訴】発熱・耳さわり・機嫌不良

【既往歴・家族歴・生活歴】低出生体重児で、OAEにてリファーマーの判断をされている。兄妹はいないが、父親が喫煙者であり、生後1月から集団保育を受けている。ワクチンは肺炎球菌2回、Hib2回受けている。

【現病歴】X年5月末から上気道炎症状があり、6/1小児科を受診して、抗ヒスタミン剤等を処方されたが、膿性鼻汁になってきたために、6/5から、セフトレン常用量を投与された。6/11より発熱、耳さわり、機嫌不良を認め、当院を受診した。

【現症】体温38.5度。両側鼓膜の発赤・腫脹・機嫌不良を認め、重症度スコア21点。膿性鼻汁を中等量認めた。副鼻腔炎スコア8点。

【臨床経過】発熱・機嫌不良あるため、まず鼓膜切開を行い、肺炎球菌迅速キットで検査を行うも、陰性であった。先行投与されていた抗生剤を考慮して、耐性インフルエンザ菌を想定して、トスフロキサシンを投与した。翌日には解熱して機嫌改善、スコア17点と改善傾向を認めたが、3日目に再熱発した。鼓膜のスコアは8点と改善していたため、ウイルス感染を疑って、RSウイルス迅速キットによる検査を実施したところ、陽性であった。小児科へ紹介し、元々が未熟児であったこともあり、入院加療となった。培養結果では、モラクセラ・カタラリス（βラクタマーゼ陽性）であった。そのまま、小児科で入院加療し、退院後の6/25に再診し、鼓膜所見は改善していたため経過観察とした。

ところが、約3週間後の7/14に再熱発し、両側中耳炎が再発した。

再度両鼓膜切開を行い、培養に提出したが、今回は迅速キットによる検査は行わなかった。

前回の培養を考慮して、セフトラム・ピボキシルの倍量投与を行った。その後、鼓膜所見は順調に改善していった。培養結果では、肺炎球菌が検

出され、培養結果判明後にAMPCに変更し、そのまま終息した。もし2度目にも迅速キットで判定していれば、もっと早めにPc剤で叩くことができたであろうと推測される。

ま と め

以上を勘案して、抗菌薬の適正使用についてまとめてみると、以下ようになる。

1. 初診時点で、重症度を的確に評価すること。
2. その際には、年齢と前投与の抗菌薬を充分に考慮すること。
3. 高熱、高度耳痛、機嫌不良など臨床的重症例では、積極的に鼓膜切開を実施する。
4. 鼓膜切開を要する重症例では、中耳貯留液を検体として肺炎球菌迅速キットを使用して肺炎球菌の存在を確認し、同時に培養検査も提出しておく。
5. 第一選択薬剤は、Pc系薬剤を基本とするが、先行投与された抗菌薬が存在する場合や反復例では、セフェム系薬剤、ペネム系薬剤、ニューキノロン系薬剤も考慮する。
6. 投与量は、薬剤ごとの血中濃度を考慮して、最初から充分量を投与する。
7. 少なくとも4日以内に、重症度スコアの推移を評価し、改善率が50%以下の場合には薬剤の変更を検討する。
8. 培養結果が判明したら、その結果に基づいて必要に応じて薬剤変更を検討する。
9. 鼓膜所見が、OMNIサイクルでConvalascent Phase (Phase C)に入れば抗菌薬の投与を終了して観察する。

参 考 文 献

- 1) Catherine A. Lexau, Ruth Lynfield, et.al : Changing Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease Among Older Adults in the Era of Pediatric Pneumococcal Conjugate Vaccine. *JAMA*.2005 ; 294 (16) : 2043-2051.

- 2) 鈴木賢二：耳鼻咽喉科領域感染症の最近の動向と薬剤耐性. 耳鼻咽喉科展望 53 : 8-16, 2010.
- 3) 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.
- 4) JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011. JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会(編). ライフサイエンス(東京), 2012.
- 5) American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of acute Otitis media : Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004 ; 113 : 1451-1465.
- 6) 坂田宏：特集 外来診療における正しい抗菌薬の使用, 小児の中耳炎・副鼻腔炎. 日本医師会雑誌 141 : 1001-1006, 2012.
- 7) 内菌明裕, 山中昇：高感度肺炎球菌抗原検出キットおよびインフルエンザ菌抗原検出キットの使用成績. 耳鼻咽喉科感染症研究会誌 30 : 31-35, 2012.
- 8) 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. 耳鼻咽喉科臨床 105 : 381-392, 2012.
- 9) 上出洋介：乳幼児急性中耳炎保護者アンケートから見えるもの：耳鼻咽喉科感染症研究会誌 29 : 23-28, 2011.

連絡先：内菌明裕
〒 895-0211
鹿児島県薩摩川内市高城町 1945 - 1
せんだい耳鼻咽喉科
TEL 0996-20-3311 FAX 0996-20-5912