
シンポジウム

抗菌薬の適正使用とはなにか —いつ増量し、いつスイッチするか—

保 富 宗 城 山 中 昇

和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

Appropriate antimicrobial treatments against pediatric acute otitis media.

Muneki HOTOMI and Noboru YAMANAKA

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama, Japan

The increase in the number of pediatric intractable acute otitis media (AOM) has been a serious problem in the clinical setting of ENT clinics and hospitals. Special attention has been focused on how to achieve the appropriate antimicrobial treatment against AOM to cope with such intractable AOM. In the clinical guidelines for the treatment of pediatric AOM, published in 2006 and revised in 2009, a classification of severity according to scoring of symptoms and tympanic membrane findings was proposed and a severity-oriented treatment algorithm was recommended.

1. Antimicrobial resistant pathogens such as penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* and β -lactamase non-producing ampicillin resistant (BLNAR) *Haemophilus influenzae* are the important target against antimicrobial treatments. Based on pharmacokinetics/pharmacodynamic, amoxicillin is the drug of first choice. It is important to perform antimicrobial treatments based on the clinical severity of the disease.
2. The improvement of tympanic membrane findings on day 3 after antimicrobial treatment is well related with final clinical outcome of AOM. The clinical efficacy in the 3rd days of initial antimicrobial treatments becomes a good predictor for final clinical outcome of AOM and a standard for changing antimicrobial agents.
3. The newly approved oral antibiotics, tosufloxacin (TFLX) and tebipenem-pivoxil (TBPM-PI) would also be an effective choice of antimicrobial agent against intractable AOM.

The scoring system was very useful for the decision-making regarding the appropriate treatment regimen of AOM. We have emphasized the importance of the proper use of anti-

crobiales and have promoted a correct assessment of the clinical efficacy of various antimicrobial agents according to the scoring system recommended by the guidelines.

はじめに

小児における急性中耳炎は、急性鼻副鼻腔炎とともに耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症である。主な起炎菌は、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Moraxella catarrhalis* であり、とりわけ前2者が主要な起炎菌であると考えられている。近年、これらのなかでも、penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) や β -lactamase non-producing ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR) などの薬剤耐性菌が増加し、急性中耳炎の難治化の重要な要因となっている。

薬剤耐性菌の急増とそれに伴う急性中耳炎の難治化に対しては、抗菌薬の有効性を客観的にかつ正確に評価するとともに、抗菌薬を適切に使用することが重要となる。

I. 急性中耳炎に対する抗菌薬の適正使用：第一選択薬

急性中耳炎に対する抗菌薬治療については、急性中耳炎の多くはウイルス感染であり抗菌薬は不要であるとの報告もある。しかし、感染初期（＝多くの場合は軽症例）にはウイルスの関与が大きいものの、ウイルス感染により粘膜・繊毛運動により局所防御機構が障害されると *S. pneumoniae* や *H. influenzae* などの細菌感染が引き起こされると考える。Heikkinen らの報告では、急性中耳炎例の70%が細菌性で、ウイルス単独感染例は5%に過ぎないとされ、急性中耳炎の多くが細菌感染であることが示されている¹⁾。そのため、急性中耳炎の治療選択に際しては、重症度が非常に重要な判断基準となり、重症度に応じた治療選択をおこなう。

急性中耳炎に対する抗菌薬治療については、2006年に耳鼻咽喉科領域関連3学会より「小児急性中耳炎診療ガイドライン」が発表され、重症度に応じた治療アルゴリズムが提唱され、アモキシシリンを第一選択薬とする急性中耳炎の診療指

針が示された。その後、ガイドラインに基づいた治療の検証が行われるとともに、2009年にガイドラインの改訂が行われている^{2,3)}。

抗菌薬の臨床効果は血中濃度、体内動態や組織移行性などの特性に大きく作用される。アモキシシリンに代表されるペニシリン系抗菌薬あるいはセフェム系抗菌薬といった β -ラクタム系抗菌薬は時間依存性であり、薬剤の血中濃度が最小発育阻止濃度 (MIC) を超えている時間：Time above MIC (T>MIC) が長いほど臨床効果が期待できる。一方、MICは細菌の増殖を抑制するために必要な抗菌薬の最低濃度を意味し、細菌を死滅させる濃度を意味するものではない。抗菌薬の臨床効果を考える上では、抗菌薬の体内動態（最高血中濃度、作用時間、組織移行性）や作用特性、患者の病態を加味した目標値であるブレイクポイントが重要となる。肺炎球菌に対するアモキシシリンのブレイクポイントは、2004年の米国 Clinical laboratory standard Institute (CLSI) の基準では、感性 $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ 、中間 $4 \mu\text{g/ml}$ 、耐性 $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ と定義されている。ブレイクポイントより見た場合、急性中耳炎患児より分離される肺炎球菌の96.2%は感性に含まれることから、薬剤耐性菌が増加する現状においても、アモキシシリンは肺炎球菌感染症に対する第一選択薬となる⁴⁾。

II. 抗菌薬の増量・変更のタイミング

1. 急性中耳炎の臨床経過と抗菌薬スイッチ

急性中耳炎の臨床経過についての治療予後に関する治療分析モデルを構築したところ、急性中耳炎全体では66.3%が治癒すると考えられるが、これらの治癒率は重症度あるいは年齢、反復性により大きく異なる (Fig. 1)^{5~7)}。すなわち、2歳以下の乳幼児中耳炎の治癒率は49%であり、また反復性中耳炎の治癒率は33%と急性中耳炎全体の治癒率と比較して不良である。また、急性

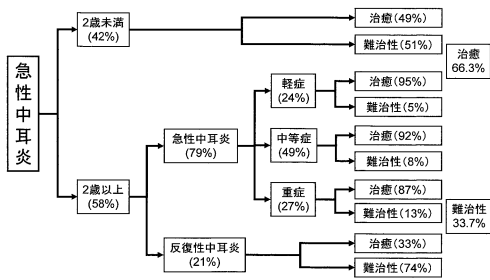


Fig. 1 Estimated clinical outcomes of pediatric acute otitis media.⁵⁾

中耳炎の臨床経過を臨床症状および鼓膜所見別に検討した結果では、臨床症状は5病日までの早期に改善するのに対して、鼓膜所見は14病日までに約50%が改善するに過ぎない (Fig. 2)^{6,7)}。

そのため、急性中耳炎に対する抗菌薬治療においては、病態および臨床経過にあわせ、第一選択薬であるアモキシシリン常用量からの増量あるいは抗菌薬の変更 (スイッチ) する必要があり、そのタイミングが重要となる^{8,9)}。

II. 抗菌薬の増量・変更のタイミング

急性中耳炎単純急性例および反復・遷延例の治療経過を、鼓膜スコアの改善度をもとに評価した結果を Fig. 3 に示す。鼓膜スコアが増加した場合を悪化、鼓膜スコアが不変の場合を無効とすると

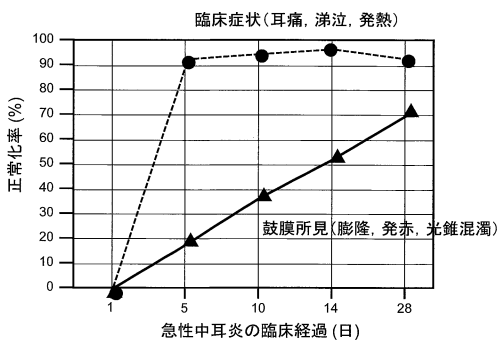
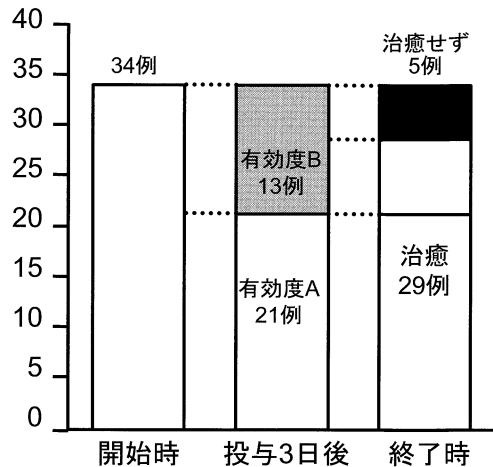


Fig. 2 Clinical course of pediatric acute otitis media based on the clinical findings and tympanic membrane findings.^{6,7)}



悪化: スコアが増加
 無効: スコアが不変
 有効度B: スコアが50%未満の改善
 有効度A: スコアが50%以上の改善
 著効: スコアが0~1まで改善

Fig. 3 Clinical outcome of simple acute otitis media based on scoring systems.

ともに、鼓膜スコアの改善度により有効度を3段階に分類した。鼓膜スコアの改善率が50%以上の場合を有効度 A、鼓膜スコアの改善率が50%未満である場合を有効度 B、鼓膜スコアが0あるいは1まで改善した場合を著効と分類したところ、抗菌薬治療3日目に鼓膜スコアの改善が有効度 Aであった場合にはすべての症例で抗菌薬治療終了時に急性中耳炎は治癒したのに対して、有効度 Bであった場合には鼓膜所見が改善しない症例 (非治癒例) が認められた。

これらの結果から、抗菌薬投与の3日目の鼓膜所見の改善度が、急性中耳炎の治療予後予測に有用な所見であるとともに抗菌薬の増量あるいは変更のタイミングと考えられる。

III. 新規抗菌薬の適正使用

近年、カルバペネム系経口抗菌薬の tebipenem-pivoxil (TBPM-PI) あるいはキノロン系抗菌薬の Tosufloxacin (TFLX) の臨床使用が可能となっている。これらの抗菌薬が小児急性中耳炎に

対して保険適用が認められた背景には、1990年以降に PRSP や BLNAR などの薬剤耐性菌が急増し、従来まで小児急性中耳炎に対する抗菌薬治療の中心であった β -ラクタム系抗菌薬では、十分な臨床効果が得られないいわゆる難治性中耳炎症例が多く認められるようになったことにある。これらの新規抗菌薬はいずれも、強い抗菌活性を有することが特徴である。我々の検討でも、TBPM および TFLX により中耳貯留液および耳漏から検出された *S. pneumoniae* および *H. influenzae* が効率に消失し、良好な細菌学的効果を示すとともに、臨床的有効性も極めて高いことを報告している¹⁰⁻¹²⁾。

「小児急性中耳炎診療ガイドライン2009年版」は、急性中耳炎単純急性例に対する治療を対象としており、アモキシシリンを第一選択とする抗菌薬治療アルゴリズムが示されている。しかし、3次治療においても軽快しない症例、すなわち反復例・遷延例は定義されているものの、これら反復例・遷延例に対する治療アルゴリズムは示されていない。これらの新規抗菌薬は、耐性菌リスクの高い例や重症例に対しても有効な薬剤であり、今後も長く使用していくためには、不必要な長期間の投与は避けるなど、その適正な使用に努める必要がある。

おわりに

急性中耳炎に対する抗菌薬の適正使用においては、重症度に基づく抗菌薬選択と増量・変更のスイッチとともに、その病態を考慮した抗菌薬の使用が望ましい。急性中耳炎は宿主の免疫応答と起炎菌の病原性のバランスの上に成り立つと考える (Fig. 4)。抗菌薬は、殺菌性が強く、組織移行性の良いものを持ちるべきであり、小児ではペニシリンを高用量の必要最短投与を行うべきであり、難治性の場合には病態にあわせて早期に抗菌薬の変更を計ることが肝要である。

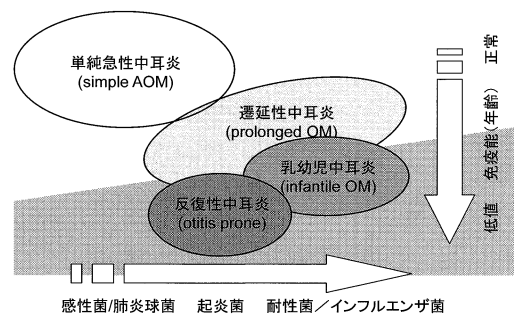


Fig. 4 Classification of pediatric acute otitis media.

参考文献

- 1) Heikkinen T. Role of viruses in the pathogenesis of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 19(Suppl) : S17~S22, 2000.
- 2) 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, 金原出版, 東京, 2009.
- 3) Subcommittee of Clinical Practice Guideline for Diagnosis and Management of Acute Otitis Media in Children. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media (AOM) in children in Japan. *Auris Nasus Larynx.* 39 : 1-8, 2012.
- 4) Craig WA and Andes D : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 15 : 255-259, 1996.
- 5) 山中昇, 保富宗城, 杉田麟也. 肺炎球菌による小児急性中耳炎の疾病負担と小児用7価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果. *小児科臨床.* 61 : 2221-2232, 2008.
- 6) Hotomi M, Yamanaka N, Samukawa T, Suzumot M, Sakai A, Shimada J, Ikeda Y, Faden H. Treatment and outcome of severe and non-severe acute otitis media.

- Eur J Pediatr. 164 : 3-8, 2005.
- 7) Hotomi M, Yamanaka N, Shimada J, Ikeda Y, Faden H. Factors associated with clinical outcomes in acute otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 113 : 846-852, 2004.
- 8) 戸川彰久. 診療ガイドラインに基づいた急性中耳炎診療. *耳鼻臨床*. 103 : 12 ; 1168-1169, 2010.
- 9) 藤原啓次, 保富宗城, 山中昇. 中耳炎に対する抗菌薬投与法の基本的な考え方. *日本化学療法学会雑誌*. 55 : 201-210, 2007.
- 10) 山中昇, 杉田麟也, 宇野芳史, 松原茂規, 林泰弘, 澤田正一. 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
- 11) 山中昇, 保富宗城, 戸川彰久, 竹井慎, 河野正充. 急性中耳炎に対する Tebipenem pivoxil の有用性 - スコアリング・システムを用いた重症度評価とその臨床効果 -. *耳鼻臨床* 103 : 77-84, 2010.
- 12) Sugita R. Good transfer of tebipenem into middle ear effusion conduces to the favorable clinical outcomes of tebipenem pivoxil in pediatric patients with acute otitis media. *J Infect Chemother*. In print. 2013.

連絡先：保富宗城

〒 641-0012

和歌山県和歌山市紀三井寺 811 - 1

和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科