

原 著

## 乳幼児の急性化膿性中耳炎入院例の臨床的・免疫学的検討

東京女子医科大学 医学部 小児科学

\*同 耳鼻咽喉科学

ツルミ	エイコ	クチカワ	エミコ	フジタ	ノリコ	ヒノ
鶴見	映子	立川	恵美子	藤田	典子	日野
ムトウ	レイコ	コミネ	サトシ	ミチヅ	ヒロキ	スナハラ
武藤	玲子	小峯	聡	道津	裕季	砂原
ヒラノ	ユキコ	オオサワ	マキコ	タカヤマ	ミキコ	
平野	幸子	大澤	真木子	高山	幹子*	

(受付 平成12年2月18日)

## Clinical and Immunological Study of Acute Purulent Otitis Media in Young Children

Eiko TSURUMI, Emiko TACHIKAWA, Noriko FUJITA, Naomi HINO, Reiko MUTO,  
Satoshi KOMINE, Hiroki MICHIZU, Mariko SUNAHARA, Yukiko HIRANO,  
Makiko OSAWA and Mikiko TAKAYAMA\*

Department of Pediatrics and \*Department of Otolaryngology,  
Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

We surveyed 35 patients who had been diagnosed with acute purulent otitis media (AOM) who were admitted to our department between 1995 and 1998. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) was isolated from 15 patients (42%). The efficacy of cefotaxim (CTX) was satisfactory in all cases in which it was used. However, 4 patients in whom cefotium (CTM) was used showed no improvement, and 2 had recurrence of AOM. Ten of 15 patients who suffered from PRSP underwent immunologic examinations. The IgG2 level of one case was reduced; this patient also had MRSA infection. Levels of serum IgG2 antibody specific for *S. pneumoniae* were low in 2 patients, one of whom had recurrent AOM, and the other had complications of mastoiditis. A decrease in plasma IgG2 levels might predict recurrent or severe AOM. Immunological studies with reagents such as specific antibody for *S. pneumoniae* might be useful for prognostic estimation of AOM.

## はじめに

1988年本邦で初めてペニシリン耐性肺炎球菌 (Penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*; PRSP) が報告<sup>1)</sup>されてから PRSP は年々増加している。近年とくに小児<sup>2)~4)</sup>ならびに高齢者<sup>5)</sup>でその傾向が著しい。乳幼児においては急性化膿性中耳炎 (以下中耳炎と略す) の反復例や難治例の原因

菌として PRSP が注目されている。当院でも中耳炎の治療に入院を要する例が増加しており、今回入院例について PRSP との関連を中心に、その背景と問題点の検討を行った。

## 対象と方法

対象は 1995~1998年3月までに当科に入院した中耳炎の小児 35例 (男:女=19:16) である。

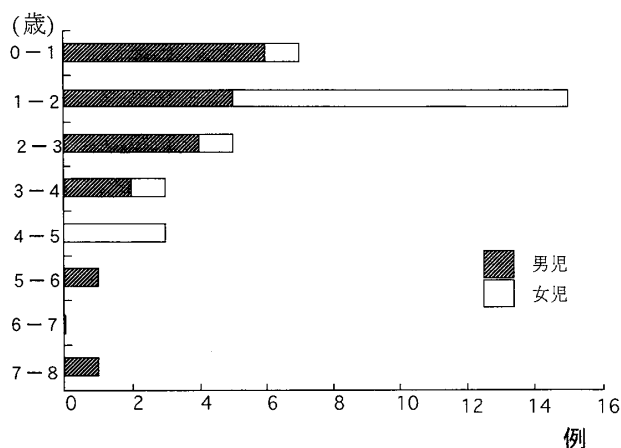


図1 急性化膿性中耳炎当科入院例の年齢分布 (35例)

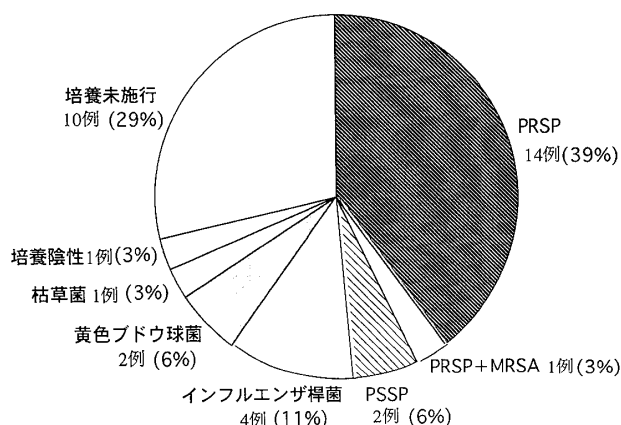


図2 乳幼児中耳炎の起炎菌 (35例)

PRSP: penicillin resistant *S. pneumoniae*, PSSP: penicillin susceptible *S. pneumoniae*, MRSA; methicillin resistant *S. aureus*.

検討項目は一般血液検査の他、免疫機能、鼓膜切開液培養による起炎菌同定、治療内容、合併症、予後である。免疫機能は血清免疫グロブリン、IgGサブクラス、リンパ球サブセット、肺炎球菌特異IgG2抗体 (PIgG2抗体) を測定した。PIgG2抗体の測定は Kojima ら<sup>6)</sup>の報告に基づく ELISA 法によった。カットオフ値は  $2\mu\text{g/ml}$  である。また起炎菌別に PRSP 群、ペニシリン感受性肺炎球菌 (penicillin susceptible *Streptococcus pneumoniae*; PSSP) および肺炎球菌以外の菌の non-PRSP 群、起炎菌不明群の 3 群に分類し、治療内容以下の項目を比較検討した。抗生物質の効果判定は臨床的に行い、鼓膜所見が正常化したものを有効とした。

統計学的検討は Student t-test を用い、 $p < 0.05$

表1 化膿性中耳炎例に対する抗菌薬の治療効果判定

抗菌薬	起炎菌 (有効 / 無効)		
	PRSP	non-PRSP	起炎菌不明
CTX	7/0	2/0	1/0
CTM	3/1	3/1	4/2
CTX + ABPC	1/0	1/0	-
CTX + PIPC	1/0	-	-
CTX + MINO	1/0	-	-
MINO	-	-	1/0
CEZ	1/0	-	-
ASPC	-	1/0	1/0
FMOX	-	-	1/0
EM	-	-	1/0
CFDN	-	1/0	-

を有意差ありとした。

## 結 果

### 1. 症例の年齢分布 (図1)

年齢は0歳2カ月から7歳9カ月であったが、1歳代が最も多く15例 (42.8%) で、1歳未満、2歳代がこれについて多かった。性別では1歳代、4歳代では女児が多かったが、他の年齢では男児が多かった。

### 2. 起炎菌 (図2)

25例において鼓膜切開液培養を施行し起炎菌を同定した。肺炎球菌によるものが17例 (48%) で、そのうち88%はPRSPであった。1例はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) との混合感染であった。他はインフルエンザ桿菌 (11%)、黄色ブドウ球菌 (6%) の順であった。また培養陰性であったものが1例 (3%)、培養が施行できなかった例は10例 (29%) であった。

### 3. 抗菌薬の効果判定 (表1)

治療薬としては、セフェム系薬剤の単独点滴静注投与を原則とした。PRSP群では cefotaxim (CTX) を単独投与した7例は全例有効であった。また重症例では初期より CTX と他剤の2剤併用を行い全例治癒した。MRSA 感染合併例には CTX 投与後 minocycline (MINO) を追加し軽快した。cefotium (CTM) は4例中1例に無効であった。non-PRSP 群、起炎菌不明群でも CTX は全例に有効であったが、CTM は non-PRSP 群で4例

表2 化膿性中耳炎の起炎菌別による臨床経過の検討

	PRSP n=15	non-PRSP n=9	起炎菌不明 n=11
鼓膜切開の既往(例)	5(33.3%)	1(11.1%)	0
入院中の平均鼓膜切開回数(回)*	1.0±0.8	0.8±0.7	0
抗菌薬静注期間(日)*	9.4±3.2	6.2±2.2	5.3±2.4
有熱期間(日)*	5.5±3.6	4.5±2.5	5.0±2.9
合併症	両側性乳突洞炎 2例	化膿性髄膜炎 1例 乳突洞炎 1例	急性気管支炎, 肺炎 5例 気管支喘息 4例 急性胃腸炎 2例
予後	反復 2例 伝音性難聴 1例	滲出性中耳炎 1例	軽快

\* : 平均±SD.

中1例, 起炎菌不明群で6例中2例に無効例があった。そのうち2例はCTM投与中に再燃し, CTXへ変更して軽快した。例外として炎症反応異常高値であった2例にASPC, 中耳炎軽症例では抗菌薬を内服した例もあったが, いずれも有効であった。

#### 4. 臨床経過の検討 (表2)

入院前に鼓膜切開の既往があった症例はPRSP群で15例中5例(33.3%), non-PRSP群では1例(11.1%)とPRSP群が多かった。また入院中の鼓膜切開回数を比較するとPRSP群で1.0±0.8, non-PRSP群で0.8±0.7とPRSP群が多かったが有意差はなかった(p=0.47)。

抗菌薬静注期間についてはPRSP群で9.4±3.2日, non-PRSP群で6.2±2.2日とPRSP群で有意に長かった(p=0.047)。また有熱期間の比較では各群間で有意差はなかった。以上の結果より, PRSP群では他群と比較し治療抵抗性であることが明らかであった。

また, 入院時の合併症に関してはPRSP群で両側性乳突洞炎を2例に認め, non-PRSP群では枯草菌による乳突洞炎1例, インフルエンザ桿菌による細菌性髄膜炎を1例に認めた。いずれも上記疾患で入院し, 入院後の精査で中耳炎からの波及が判明したものである。これらの重症化した症例には, 中耳炎改善後聴性脳幹反応(auditory brain-stem response; ABR)を行ったが, 全ての症例で正常であった。その他の症例での予後を見ると, PRSP群で2例に1カ月以内での中耳炎の反復が

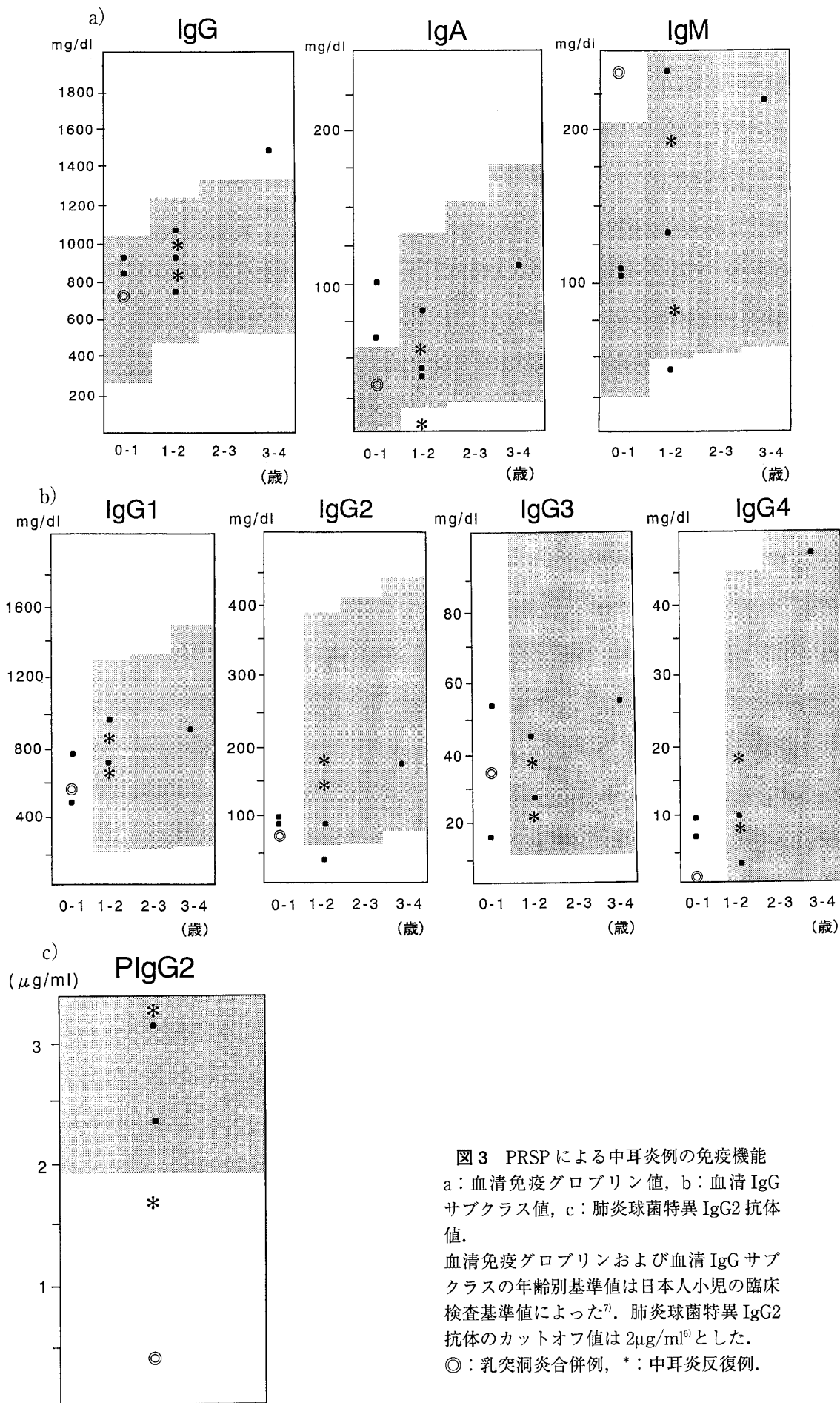
認められ, 1例に鼓膜所見軽快後も伝音性難聴が残った。non-PRSP群では枯草菌による乳突洞炎例で滲出性中耳炎を残した。起炎菌不明例では後遺症を認めず全例軽快した。

#### 5. 免疫機能の検討 (図3)

今回PRSP群のうち10例に対して免疫機能の検討を行った。免疫グロブリンでは, IgGは各年齢相当の値と比較して全例正常であり, IgA, IgMでは低値が各1例ずつ認められた。IgA低値例はPRSPによる中耳炎反復例であった(図3a)。次にIgGサブクラスをみると血清IgG2の低値を1例に認めた(図3b)。この症例は1歳1カ月, 血清IgG2は45mg/dlで, PRSPとMRSAの混合感染があり, 抗菌薬はCTX+MINOの併用を必要とし, 治療に難渋した例であった。他のサブクラスは正常範囲内であった。また, PIgG2抗体価は5例で測定したが2例で低値がみられた(図3c)。これらは中耳炎反復例と乳突洞炎合併例の重症例であり, いずれも血清IgG2は年齢相当範囲内であった。リンパ球サブセットの検討ではCD4, CD8およびCD4/CD8比はいずれも正常範囲であった。

#### 考 察

肺炎球菌はヒトの鼻咽腔に常在するグラム陽性球菌であるが, 小児科領域では敗血症, 化膿性髄膜炎および呼吸器感染症の起炎菌としても重要である。感染防御能の弱い乳幼児や高齢者, 免疫不全者で発症した場合には遷延化また重症化しやすいと言われている。1967年にオーストラリアで初



**図3** PRSPによる中耳炎例の免疫機能  
 a: 血清免疫グロブリン値, b: 血清IgGサブクラス値, c: 肺炎球菌特異IgG2抗体値。  
 血清免疫グロブリンおよび血清IgGサブクラスの年齢別基準値は日本人小児の臨床検査基準値によった<sup>7)</sup>。肺炎球菌特異IgG2抗体のカットオフ値は2µg/ml<sup>8)</sup>とした。  
 ○: 乳突洞炎合併例, \*: 中耳炎反復例。

めて PRSP の報告<sup>8)</sup>がされてから、本邦でもその検出率は増加している。PRSP は PSSP と比較してその病原性は同等であるが、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬に広範囲の耐性を示す点が問題とされている。PRSP の薬剤耐性はペニシリン結合蛋白 (penicillic binding protein: PBPs) の変異による薬剤結合親和性の低下とされている<sup>9)</sup>。

1994 年の紺野ら<sup>10)</sup>の全国調査によると PRSP の分離頻度は肺炎球菌の 41.8% であり、その分離年齢分布をみると二極化現象がみられ、1~12 歳 (49.4%) と 60 歳以上の高齢者 (34.1%) に多く分離されていた。このように PRSP による感染症は小児と高齢者でとくに増加傾向にあり、なかでも乳幼児では難治性中耳炎の起炎菌として注目されている<sup>11)</sup>。

この PRSP の増加の原因としては抗菌薬の繁用が一因としてあげられている。他の感染症の際の抗菌薬の投与が肺炎球菌に対しては不十分であり、耐性を獲得していった、あるいは肺炎球菌感染症の際不十分な期間と量の抗菌薬の投与が行われたことが耐性獲得に至ったことが考えられている<sup>12)</sup>。PRSP の増加を抑えるためにも抗菌薬の効果の検討が非常に有益と考えられ、これまでも薬剤感受性に関してさまざまな報告がされてきた。

PRSP に対する経口薬の感受性では amoxicillin potassium clavulanate (CVA/AMPC) が最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration; MIC) が最も低く、菌消失に優れていたとの報告がある<sup>13)</sup>。セフェム系では cefditoren pivoxil (CDTR), マクロライド系では rokitamycin (RKM) がともに有効であり、cefdinir (CFDN), erythromycin (EM), clarithromycin (CAM) は抗菌力がやや劣るとされている<sup>14)</sup>。注射用剤に関しては MIC で比較すると panipenem (PAPM) が最も優れており、重症感染症で菌検出前に用いられる CTX, ampicillin (ABPC) などは効果が劣るとされている<sup>15)</sup>。

一方、紺野ら<sup>10)</sup>の全国調査ではペニシリン系薬やセフェム系薬だけでなく、マクロライド系薬・テトラサイクリン系薬にも耐性を示す PRSP が検出されており、さらにカルバペネム系薬では

PRSP の発育はある程度阻止できるものの不十分で、耐性菌発育の全く認められなかった抗生物質 Vancomycin (VCM) のみと報告されている。

今回当科での入院例では、分離菌を用いての MIC の測定は施行できず、感受性を有する抗菌薬を使用した臨床効果からの有効性のみ検討した。CTX では約 10 日間の投与で鼓膜所見の改善が得られたが、CTM では 4 例に無効で再燃例が 2 例存在した。セフェム系抗菌薬でも PRSP に対して臨床的効果がまだ認められる薬剤があるが、無効の薬剤もあるので注意が必要と言える。

乳幼児では呼吸器感染症に合併した中耳炎が多く、入院時の第一選択薬として  $\beta$ -ラクタム系抗生物質を使用する例が多いが、現在提唱されているように  $\beta$ -ラクタム系抗生物質を十分量使用し、鼓膜切開と併用していくことでも改善する例は少なくないと考えられる<sup>15)16)</sup>。ただしセフェム系抗菌薬耐性菌の存在を考えると、中枢神経感染症合併例や数日間投与でも鼓膜所見の改善のみられない例などは速やかにカルバペネム系抗菌薬あるいは VCM の投与に変更すべきと考えられる<sup>17)18)</sup>。

繰り返す肺炎球菌感染症では免疫異常の有無が検討され、とくに小児における重症化、難治性の中耳炎では免疫機能の検討がされてきた<sup>19)</sup>。Freijd ら<sup>20)</sup>は 1 歳~2 歳 8 カ月の中耳炎反復児において IgG2 値の低下があると報告し、一方で Berman ら<sup>21)</sup>や Jorgensen ら<sup>22)</sup>の報告では中耳炎を反復している児において免疫グロブリン値とそのサブクラスで低下はみられなかったと述べられている。我国では鈴木ら<sup>23)</sup>や小河原ら<sup>24)</sup>が IgG や IgG2 は年齢相当であるにもかかわらず、PIgG2 の低下例が約 60% でみられると報告している。我々の 10 症例の検討では PRSP と MRSA の混合感染例で IgG2 値の軽度低下がみられた。また反復例と乳突洞炎例の 2 例に IgG2 値は正常であるが PIgG2 抗体の低下を認めた。従って抗体低下例では重症化の可能性が考えられた。

最近では IgG2 サブクラスや PIgG2 の低下がみられた反復性中耳炎に対して  $\gamma$ -グロブリン補充療法が有効であったとの報告がある<sup>25)</sup>。重症例でのこれらの免疫機能の測定は、治療法を検討する指

標としても有用であろう。

### 結 論

過去3年間当科に入院加療した急性化膿性中耳炎患児35例について検討を行ったところ、起炎菌は35例中15例がPRSPであった。

PRSPに対する治療効果はCTXが投与例全例に有効であったが、CTMでは再燃例がみられた。

免疫機能の検討では血清IgG2値の軽度低下が1例あり、PIgG2抗体低下が2例に認められた。PIgG2低下例は乳突洞炎合併例と化膿性中耳炎反復例であり、低下例での重症化の可能性が考えられた。

### 文 献

- 1) 有益 修, 目黒英典, 白石裕昭ほか:  $\beta$ -ラクタム剤が無効であった肺炎球菌髄膜炎の例. 感染症誌 **62**: 682-683, 1988
- 2) 佐藤幸一郎, 実村 信: 小児における penicillin 低感受性 *S. pneumoniae* 感染症の経験. 感染症誌 **63**: 189-193, 1989
- 3) 氷見京子, 宮本茂樹, 大嶋寛子ほか: ペニシリン耐性肺炎球菌髄膜炎の1例と小児より分離された肺炎球菌抗菌剤感受性の検討. 感染症誌 **64**: 725-732, 1990
- 4) 諸岡達也, 広田 修, 大蔵美佐子ほか: 治療経過が遅延したペニシリン耐性肺炎球菌による急性中耳炎の2例. 小児感染免疫 **6**: 7-9, 1993
- 5) 重野秀明, 山崎 透, 永井寛之ほか:  $\beta$ -ラクタム薬剤耐性肺炎球菌性肺炎で死亡した1例と分離菌の耐性機序. 感染症誌 **66**: 508-514, 1992
- 6) Kojima K, Ishizawa A, Oshika E et al: Quantitation of IgG subclass antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides by ELISA, using pneumovax-specific antibodies as a reference. *Tohoku J Exp Med* **161**: 209-215, 1990
- 7) 小児基準値研究班編: 日本人小児の臨床検査基準値. 日本公衆衛生協会, 東京 (1996)
- 8) Hansman D, Bullen M: A resistant pneumococcus. *Lancet* **2**: 264-265, 1967
- 9) 渡辺 彰: ペニシリン耐性肺炎球菌. 医のあゆみ **5**: 308-312, 1998
- 10) 紺野昌俊, 吉田 繁, 井上真美子ほか: 全国各地で分離された肺炎球菌の疫学的研究. 感染症誌 **68**: 1338-1351, 1994
- 11) 市村恵一: 反復性中耳炎. *JOHNS* **5**: 1567-1575, 1989
- 12) 市丸智浩, 宮崎澄雄, 永沢善三ほか: ペニシリン耐性肺炎球菌の分離状況に関する臨床的研究. 日小児会誌 **101**: 1485-1491, 1997
- 13) 豊永義清: ペニシリン耐性肺炎球菌感染症. 小児感染免疫 **9**: 35-42, 1997
- 14) 杉田麟也: 小児急性中耳炎検出菌と薬剤感受性. *JOHNS* **13**: 1139-1145, 1997
- 15) 末武光子, 入間田美保子: 耐性肺炎球菌と急性中耳炎の重症化. *JOHNS* **13**: 1147-1151, 1997
- 16) 山本信和, 河野聖美, 高山幹子: ペニシリン耐性肺炎球菌. 耳鼻と臨 **43**: 267-270, 1997
- 17) 岡本則彦, 澤 文博, 諸岡啓一ほか: PCG耐性肺炎球菌髄膜炎の1例. 小児感染免疫 **3**: 21-23, 1992
- 18) McCracken GH Jr: Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae*; A problem in pediatrics. *Pediatr Inf Dis* **14**: 424-428, 1995
- 19) Orlicek S, Herrod H, Leggiadro R et al: Repeated invasive pneumococcal infections in young children without apparent underlying immunodeficiency. *J Pediatr* **130**: 284-288, 1997
- 20) Freijd A, Oxelius V, Rynneladagoo B et al: A prospective study demonstrating an association between plasma IgG2 concentration and susceptibility to otitis media in children. *Scand J Infect Dis* **17**: 115-120, 1985
- 21) Berman S, Lee B, Nuss R et al: Immunoglobulin G total and subclass, in children with or without recurrent otitis media. *J Pediatr* **121**: 249-251, 1992
- 22) Jorgensen F, Andersson B, Hnson L et al: Gamma-globulin treatment of recurrent acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* **9**: 389-394, 1990
- 23) 鈴木正樹, 島田 純, 山中 昇ほか: 反復性中耳炎におけるインフルエンザ菌及び肺炎球菌特異的免疫応答の検討. 和歌山医 **49**: 546, 1998
- 24) 小河原昇, 陰里ゆうみ: 当科における反復性中耳炎症例の臨床的検討. 日耳鼻会報 **99**: 1387-1388, 1996
- 25) 小林俊光, 末武光子, 保富宗城ほか: 反復性中耳炎の病態と治療. 耳鼻展望 **42**: 73-97, 1999