

【総 説】

中耳炎に対する抗菌薬投与方法の基本的な考え方

藤原 啓次・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*

(平成 18 年 10 月 30 日受付・平成 19 年 3 月 6 日受理)

急性中耳炎をはじめとして耳鼻咽喉科領域感染症の分野は、抗菌薬耐性菌の出現により治療指針の大きな過渡期を迎えつつあり、診療にかかわる医師が明確な治療指針をもつことが求められている。小児の中耳炎が難治化した原因として、細菌の側からは急速に抗菌薬耐性化が進行していること、宿主の側からは起炎菌特異的な免疫能の低下と、集団保育の低年齢化などの環境の大きな変化があげられる。このような難治化した中耳炎を治療する場合、重症度に基づいて抗菌薬を選択し、その投与回数および投与量においては抗菌薬の体内動態 (PK/PD 理論) をふまえた投与方法が必要である。このような基本的な考え方をふまえたうえで、ガイドラインを理解し実践することが必要である。

Key words: otitis media, guideline, PRSP, BLNAR, PK/PD

日常診療において、小児の急性中耳炎は上気道に関連した疾患としては最も頻度が高い疾患である。同時に、抗菌薬が処方されることが最も多い感染症でもある。しかし、近年の急性中耳炎の臨床像は経口抗菌薬の治療にもかかわらず、なかなか改善しない遷延例や感染を繰り返す反復例といった難治例が増加するなど、大きく変化し問題となっている。

このような臨床像の変化した要因の1つとして中耳炎起炎菌の抗菌薬耐性化があげられる。ペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP)、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (β -lactamase non-producing ampicillin resistant *Haemophilus influenzae*: BLNAR インフルエンザ菌) がその代表であるが、現在もその検出頻度は増え続けている。

特にアジアでの急増が大きな問題となっており、日本、韓国、香港、台湾などはそのトップクラスに位置している。これは抗菌薬の多用により抗菌薬に対する感受性が低下し、高い人口密度による抗菌薬耐性菌の容易な伝播などが主要な原因と推測されている。抗菌薬耐性菌の高頻度国という汚名を返上するためにも、抗菌薬を使用する医師たちが、感染症とその治療法についてもう一度考え直さなければならない時期にきている。そこで、耐性菌が誘導される機序、中耳炎が難治化しやすいと予想される要因 (リスクファクター)、理論に基づいた抗菌薬の選択、投与方法、実際の治療方針について、最近のデータおよび当教室のガイドラインを中心に述べる。

I. なぜ耐性菌が生まれるか

1. 肺炎球菌

1) 抗菌薬投与とのかかわり

抗菌薬耐性には自然耐性と獲得耐性の2種類がある。自然耐性はある抗菌薬に対してもともと抵抗性を有するもので、抗菌薬が使用される前から存在する耐性である。一方、獲得耐性は、ある抗菌薬に対して感受性のある菌種から耐性菌が選択されたものである。肺炎球菌のペニシリン耐性は、 β -ラクタム系抗菌薬の作用点であるペニシリン結合蛋白が構造変化を起こすことにより抗菌薬に対する感受性が低下した獲得耐性である。このような耐性株が選択され、増加する要因について、明確な因子は見つかっていないが、セフェム系抗菌薬の使用量とペニシリン耐性肺炎球菌の増加との間に密接な因果関係が推測されている¹⁾。

2) 中耳炎起炎菌はどのようにして薬剤耐性化するか？

(1) β -ラクタム系抗菌薬 (ペニシリン系・セフェム系) に対する耐性化

β -ラクタム系抗菌薬は、細胞壁を通過した後、細胞質膜上に存在する細胞壁構成酵素であるペニシリン結合蛋白 (PBP) に結合する。その結果、PBPの活性が阻害されると、細胞壁の成分であるペプチドグリカンが合成されないため、未完成な細胞壁となって脆弱化し、細胞内外の浸透圧差により溶菌する。抗菌薬耐性菌では、遺伝子の変異により、PBPの構造変化が生じ、抗菌薬親和性が低下する。そのため、抗菌薬が結合できなくなり、溶菌が生じなくなると考えられている²⁻⁶⁾。pbp 遺伝子の変

*和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1

異は、ペニシリン耐性口腔内レンサ球菌の遺伝子の一部と肺炎球菌の *pbp* 遺伝子とが組み換えを起こして、モザイク遺伝子を形成したためと考えられている⁷⁾。

(2) マクロライド系抗菌薬に対する耐性化

マクロライド系抗菌薬の耐性化機構には、標的蛋白の修飾 (*ermB* 遺伝子の発現) と薬剤排出機構 (*mefA* 遺伝子の発現) の2つの機構がみられる⁸⁻¹⁰⁾。*ermB* は 23SrRNA のメチル化に関連する。23SrRNA のドメイン V に存在するアデニン残基をジメチル化することにより、マクロライド系抗菌薬が作用点の 50S リボソームへ結合できなくなり、耐性化を獲得する¹¹⁾。*mefA* は菌体内に取り込まれた薬剤を排出する機構 (efflux pump) による薬剤耐性化を支配する¹²⁾。

3) MIC からみた耐性度と遺伝子変異からみた耐性度

(1) MIC からみた耐性度

抗菌薬耐性肺炎球菌は 1998 年に改訂されたアメリカ臨床検査標準委員会 (The National Committee for Clinical Laboratory Standards: NCCLS, 現 Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI) の基準によりペニシリン G の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) が $0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下をペニシリン感性肺炎球菌 (penicillin susceptible *S. pneumoniae*: PSSP), $0.125 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ をペニシリン低感受性肺炎球菌 (penicillin intermediately resistant *S. pneumoniae*: PISP), $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を PRSP に分類されている。

(2) 遺伝子変異からみた耐性度

近年、起炎菌のゲノム解析が進み、起炎菌の抗菌薬耐性化の分子機構が解明されるとともに、ポリメラーゼ連鎖反応法 (polymerase chain reaction: PCR) を用いて、遺伝子変異を検索し、その変異の組み合わせから抗菌薬感受性の評価が可能となりつつある。肺炎球菌では、*pbp* の変異により耐性度が上昇する。*pbp2x* あるいは *pbp2b* の変異だけでなく *pbp1a* の変異が重なることで、ペニシリン系のみでなくセフェム系抗菌薬に対しても MIC が上昇する¹³⁾ (Fig. 1)。CLSI の基準では PSSP に分類される菌株のうち 17% にセフェム耐性に関与する *pbp2x* 変異株が認められた。これらの遺伝子変異に基づく分類から、従来の MIC に基づく分類にみられる PISP 株の多くは *pbp1a*, *pbp2x*, *pbp2b* の3遺伝子に変異をもち、遺伝学的には PRSP と差がないことが認められた。

マクロライド系抗菌薬耐性でも、*mefA* 遺伝子発現株に比べて、*ermB* 遺伝子発現株では MIC が上昇する。さらに、*mefA*, *ermB* の両遺伝子を発現する株はさらに耐性が進む (Fig. 2)。*ermB* 遺伝子はすべてのマクロライド系抗菌薬に耐性を示すが、*mefA* 遺伝子は 14 員環系と 15 員環系のみ耐性を示す。

(3) 耐性菌に関する MIC による分類と遺伝子変異による分類のどちらを重視するか?

従来の細菌培養検査および薬剤感受性検査は、検体の採取方法、保存状態、採取から培養処理までの時間、炭酸ガス培養の施行の有無などにより起炎菌の検出状況や薬剤感受性が左右されるうえに、すべての起炎菌の分離同定から薬剤感受性結果が得られるまでに 5~7 日を要する。近年、PCR 法を用いた遺伝子検索による迅速な薬剤感受性の評価が可能となりつつある。しかし、遺伝子変異や薬剤耐性遺伝子が検出されても、必ずしも抗菌薬に対する感受性が悪いわけではない。PCR 法による *pbp* 遺伝子の変異の検索は、その遺伝子領域に何らかの遺伝子変異が存在することを意味するものであり、どのような遺伝子変異によりどのような PBP の構造変化が起こっているか、また、抗菌薬親和性がどのように変化しているかについては、遺伝子配列 (シーケンス) を含めたさらなる検討が必要となる。分子生物学的検査は、細菌の遺伝子型 (genotype) を示すものであり、細菌の性格すなわち表現型 (phenotype) を直接示すものではないことを十分に理解する必要がある。

中耳炎の診療に携わる臨床医としては薬剤感受性を示す MIC を重要視して薬剤選択を行うべきであるが、遺伝子変異は潜在的な感受性の変化や将来的な細菌の変化、伝播などの情報を提供するもので、これらの多くの情報を総合的に判断することが要求される。

4) 肺炎球菌における抗菌薬耐性化の現状

2000 年の「肺炎球菌等による市中感染症研究会」による全臨床分離肺炎球菌に関する検討では PISP が 31.1%, PRSP が 56.3% であると報告している¹⁴⁾。2003 年日本耳鼻咽喉科感染症研究会による耳鼻咽喉科領域感染症全国サーベイランスの成績では、PISP+PRSP (抗菌薬耐性肺炎球菌) は 5 歳以下では約 80% と小児に急増している¹⁵⁻¹⁷⁾。

5) 耐性菌伝播の実際

当教室では、和歌山県有田市にある有田市立病院を受診した急性中耳炎患児について鼻咽腔細菌について調査を行った。対象は 11 兄弟、23 児 (年齢: 3 カ月~4 歳 8 カ月) である。鼻咽腔からの検出菌について、①兄弟間における起炎菌の同一性、②集団保育の影響を検討した。13 兄弟中 12 兄弟 (92%) で同一の起炎菌が検出された。また、このうち 12 児 (52.2%) は保育所へ通園していた (Table 1)。集団保育や兄弟間で薬剤耐性菌が伝播することが認められた。幼児が密接に接触することにより薬剤耐性菌が鼻咽腔から鼻咽腔へと伝播し、より蔓延する結果となることが示唆された¹⁸⁾。現在、このような調査を全国に広める目的で「中耳炎に対するより良い治療法を探る会 (Advanced Treatments for Otitis Media Study Group: ATOMS)」を設立し研究を行っている (ATOMS ホームページ: <http://www.atoms.gr.jp>)。

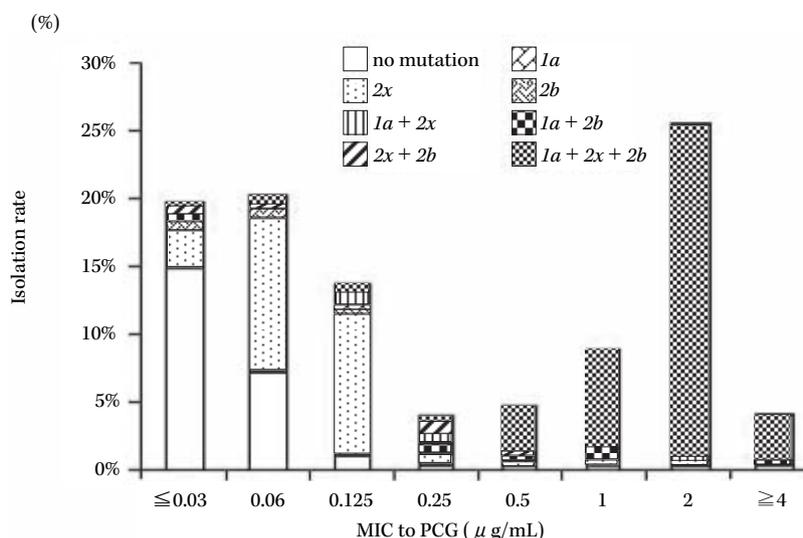


Fig. 1. Transformation of *pbp* gene and the sensitivity for penicillin G (PCG) (Reprint from the reference 18). In many of *pbp2x*, *pbp2b* gene-mutated strain, the MIC was varied from below 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ to 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ to PCG. However, in many of *pbp1a*, *pbp2x*, *pbp2b* gene-mutated strain, the MIC was from 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ to over 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ to PCG. The resistance to PCG has evolved by addition of *pbp1a* gene-mutation in conjunction to *pbp2x* or *pbp2b* gene mutation.

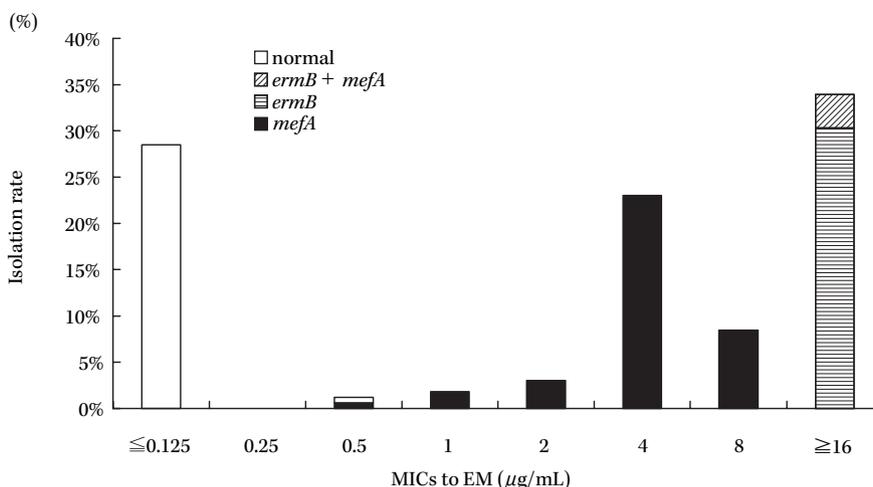


Fig. 2. Macrolides resistant gene (Reprint from the reference 18). In the *mefA* gene-mutated strain, the MIC for EM was from 0.5 to 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$. However, in the *ermB* gene-mutated strain the MIC for EM was more than 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and showed highly resistant to macrolides.

2. インフルエンザ菌

1) 抗菌薬投与とのかかわり

インフルエンザ菌の耐性化は、 β -ラクタマーゼ産生株がインフルエンザ菌の30%以上を占める欧米と異なり、日本では10%以下である。日本ではBLNARインフルエンザ菌が中心である¹⁹⁻²¹⁾。これは抗菌薬の選択の中心がペニシリン系である欧米とセフェム系である日本との違いが関係するものであろう。このように考える理由としては、BLNARの増加とセフェム系抗菌薬の使用量の

増加の時期が一致していること、殺菌力に関してはペニシリン系抗菌薬の方がセフェム系抗菌薬より優れていること、中耳炎をはじめとする上気道感染症に対してペニシリン系抗菌薬を第一選択薬としている欧米ではBLNARの頻度が非常に低いこと、などの間接的な情報に基づいている。セフェム系抗菌薬の使用量とペニシリン結合蛋白遺伝子の変異型に関する直接の成績はまだ得られていない。

Table 1. The prevalence of pathogens in the nasopharynx among siblings and in day-care attendants (Reprint from the reference 18)

Siblings	No (strain no)	age of onse	day-care	on set day	PFGE		PFGE type	PCR					sero-type	MIC					
					<i>Sma</i> I	<i>Apa</i> I		<i>pbp1a</i>	<i>pbp2x</i>	<i>pbp2b</i>	<i>ermA</i>	<i>ermB</i>		PCG	CDTR	OCL	EM	DLDL	CTX
A	A1	2y7m	-	10/6/95	S1	A1	A	-	+	-	+	-	14	0.06	0.25	2	4	≤ 0.125	0.25
	A2	1y8m	-	10/14/95	S1	A1	A	-	+	-	+	-	14	0.06	0.125	2	4	≤ 0.125	0.25
	A1	2y11m	-	1/29/96	S2	A2	B	+	+	+	+	-	19	2	0.5	> 16	4	≤ 0.125	0.25
	A2	1y11m	-	1/27/96	S2	A2	B	+	+	+	+	-	19	2	0.5	> 16	4	≤ 0.125	0.25
B	B1	8m	-	4/5/95	S3	A3	C	+	+	-	+	+	23	1	0.5	> 16	> 16	> 16	1
	B2	3y	-	4/26/95	S3	A3	D	+	+	-	+	+	23	1	0.5	> 16	16	> 16	0.25
C	C1	4y8m	+	3/16/94	S4	A4	A	-	+	+	+	-	19	0.06	0.25	1	2	≤ 0.125	0.25
	C2	3y4m	+	3/22/94	S5	A5	D	-	+	-	+	+	6	≤ 0.03	0.125	1	> 16	> 16	0.125
D	D1	4y7m	+	10/27/95	S6	A6	E	-	+	+	-	-	23	0.125	0.125	1	≤ 0.125	≤ 0.125	0.06
	D2	2y4m	-	10/28/95	S6	A6	E	-	+	+	-	-	23	0.06	0.06	1	≤ 0.125	≤ 0.125	0.06
E	E1	2y11m	-	1/3/95	S7	A7	F	-	+	-	-	-	19	≤ 0.03	0.06	1	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.015
	E2	4y9m	+	1/11/95	S7	A7	F	-	+	-	-	-	19	≤ 0.03	0.06	0.5	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.015
F	F1	1y	-	7/21/95	S8	A8	G	+	+	+	-	-	19	1	0.25	> 16	4	≤ 0.125	0.25
	F2	4y3m	+	8/16/95	S8	A8	G	+	+	+	-	-	19	1	0.5	> 16	4	≤ 0.125	0.25
G	G1	1y2m	-	9/26/95	S9	A9	H	+	+	+	+	-	19	1	0.5	> 16	4	≤ 0.125	0.25
	G2	2y4m	-	9/26/95	S9	A9	H	+	+	+	+	-	19	1	0.5	> 16	4	≤ 0.125	0.25
	G1	1y6m	-	1/31/96	S10	A10	I	-	+	-	-	+	6	0.06	0.125	1	> 16	> 16	0.25
	G2	2y8m	-	1/31/96	S10	A10	I	-	+	-	-	+	6	0.06	0.125	1	> 16	> 16	0.25
H	H1	1y3m	+	5/24/94	S9	A9	H	+	+	+	+	-	19	1	0.25	> 16	4	≤ 0.125	0.25
	H2	3y3m	+	5/24/94	S9	A9	H	+	+	+	+	-	19	1	0.25	> 16	4	≤ 0.125	0.25
I	I1	3y8m	+	5/25/95	S11	A11	J	+	+	+	-	-	23	1	0.5	> 16	≤ 0.125	≤ 0.125	0.25
	I2	3y8m	+	5/25/95	S11	A11	J	+	+	+	-	-	23	1	0.5	> 16	≤ 0.125	≤ 0.125	0.25
	I3	3y8m	+	6/1/95	S12	A12	K	-	+	+	+	-	23	≤ 0.03	≤ 0.03	0.5	2	≤ 0.125	≤ 0.015
J	J1	3m	-	11/13/94	S9	A9	H	+	+	+	+	-	19	2	0.25	> 16	4	≤ 0.125	0.25
	J2	2y6m	+	11/13/94	S9	A9	H	+	+	+	+	-	19	1	0.25	> 16	4	≤ 0.125	0.25
K	K1	1y7m	-	10/1/95	S13	A13	L	-	+	+	-	+	23	1	0.25	8	> 16	> 16	0.25
	K2	3y7m	+	10/25/95	S13	A13	L	-	+	+	-	+	23	0.5	0.25	16	16	> 16	0.25

2) 中耳炎起炎菌はどのようにして抗菌薬耐性化するか?

(1) β -ラクタム系抗菌薬 (ペニシリン系・セフェム系) に対する耐性化

β -ラクタム環の阻害酵素である β -ラクタマーゼの産生 (β -ラクタマーゼ産生インフルエンザ菌) と β -ラクタム系抗菌薬の作用標的である PBP 遺伝子に変異することにより、PBP の構造が変化し抗菌薬親和性が低下する機序 (BLNAR) の 2 つの機序が報告されている²²⁻²⁷⁾。

3) MIC からみた耐性と遺伝子変異からみた耐性度

(1) MIC からみた耐性度

CLSI によると、アンピシリン (ABPC) 耐性インフルエンザ菌の定義は、ABPC に対するブレイクポイントが $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上、中間型菌は $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、感性菌は $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を示す株と勧告している¹³⁾。日本における ABPC

耐性インフルエンザ菌の定義は、耐性菌は $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上、感性菌は $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下と定義され¹⁴⁾、欧米の定義とは若干異なる。

(2) 遺伝子変異からみた耐性度

BLNAR インフルエンザ菌では、菌の分裂時に形成される隔壁合成酵素の *pbp3* (*ftsI*) 遺伝子に変異が生じている。BLNAR の *pbp3* (*ftsI*) 遺伝子には、少なくとも 3 カ所に耐性化に影響する遺伝子変異が認められている。1 カ所に耐性化をもつ菌は、基準薬である ABPC に対する MIC が $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、2 カ所に耐性化を伴う場合には $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ と遺伝子変異の重なりに応じて、耐性化のレベルが上昇する (Fig. 3)。

4) インフルエンザ菌における抗菌薬耐性化の現状

1998 年と 2003 年に行われた耳鼻咽喉科感染症全国サーベイランスの結果では、 β -ラクタマーゼ産生菌はいずれも 6% 前後であった¹⁵⁾。これは欧米と比較すると非

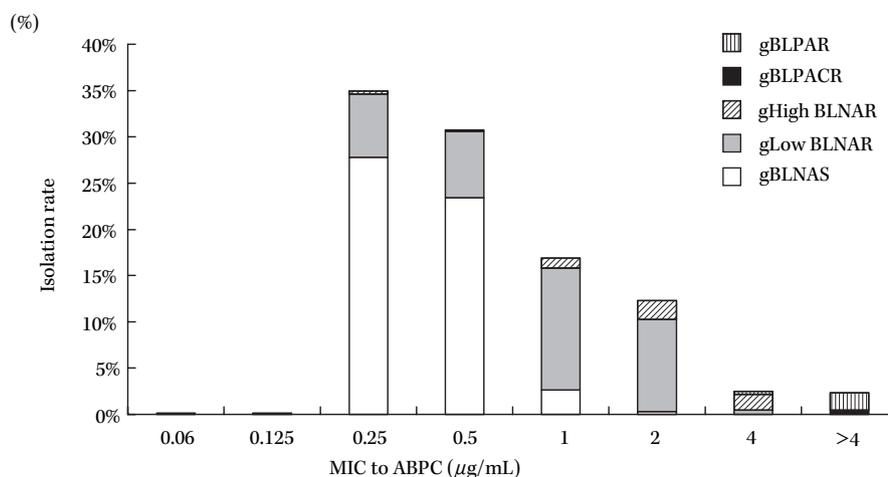


Fig. 3. The relationship between *pbp3* (*ftsI*) gene-mutation and the sensitivity for ampicillin (ABPC) by the PCR method (Reprint from the reference 18). In many gLow BLNAR strain, the MIC was from 0.25 to 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$. However, in gHigh BLNAR strain, the MIC was from 1 to 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The drug resistance by the MIC and the genetic test were distinctly recorded. The drug resistance by the genetic test, “g” show the meaning of genotype is attached.

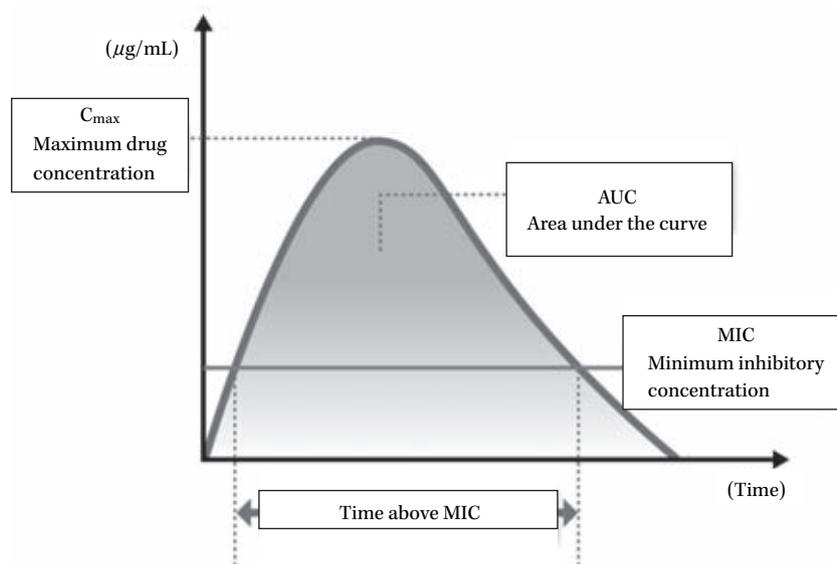


Fig. 4. The parameters affect activity of antibiotics (Reprint from the reference 18).

常に少ない値であった。近年、BLNARの検出頻度は急増しており、2003年の値は1998年の値の倍であった。特に5歳以下の小児においては、インフルエンザ菌の57%がBLNARであった^{16,17)}。

II. 抗菌薬をどのように使うか

1. PK/PDパラメーターから考える抗菌薬選択

抗菌薬を効果的に使用するためには、それぞれの特性と体内動態を考慮して、投与方法の計画を立てることが必要である。この立案には薬物動態学 (Pharmacokinetics: PK) /薬力学 (Pharmacodynamics: PD) 理論パラメーターが重要である³¹⁾。PKは生体内での薬物の吸収、分布、

代謝、排泄、諸反応などについて解析する。PDは薬物の作用の強さ、濃度と効果の関係などについて解析する。PK/PDパラメーターとしては最高血中濃度 (C_{max})、血中濃度曲線下面積 (area under the curve: AUC)、MIC、MICを上回る血中濃度持続時間 (time above MIC)、AUC/MICなどが重要である (Fig. 4)。

抗菌薬の作用する機序として、薬物の濃度に依存して効果を発揮する「濃度依存性」と、MIC以上の濃度の薬剤と菌が接触する時間に依存する「時間依存性」の2種類に分けられる。ペニシリン系やセフェム系などの β -ラクタム系抗菌薬、マクロライド系は時間依存性であり、

薬剤の血中濃度が MIC を超えている時間が長いほど臨床効果が期待できる。そのため、time above MIC が PK/PD パラメーターとなる。殺菌力の優れるペニシリン系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬は time above MIC が短くてもよいが、殺菌力の劣るセフェム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬では長時間を要する。ニューキノロン系薬やアジスロマイシンでは濃度依存性であり、AUC/MIC が PK/PD パラメーターとなる。

2. PAE から考える抗菌薬選択

Postantibiotic effect (PAE) とは「ある抗菌薬が微生物に短時間作用した後持続してみられる増殖抑制効果」³²⁾と定義されている。抗菌薬の血中濃度や組織濃度が抗菌活性を期待できないような低濃度となっても、菌の再増殖が一定期間起らないことが認められる現象で、これを PAE といい、抗菌薬の投与間隔を決めるうえで重要なファクターとなる。グラム陽性の菌である肺炎球菌、ブドウ球菌などには、ほとんどの抗菌薬が PAE を示す。しかしグラム陰性菌であるインフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリス菌などにはマクロライド系やキノロン系抗菌薬は PAE を示すが、ペニシリン系やセフェム系抗菌薬は PAE をほとんど示さない。つまり、肺炎球菌による中耳炎の場合、β-ラクタム系抗菌薬を使用する場合には、PAE を考慮すると 1 日 2 回の投与でも効果は期待できるが、インフルエンザ菌による場合は、少なくとも 1 日 3 回の投与回数が必要となる。

3. 吸収性と組織移行から考える薬剤選択

中耳腔は周辺を骨組織に囲まれている解剖学的な特異性から、抗菌薬の組織移行は不良な部位である。β-ラクタム系抗菌薬の中耳腔への移行濃度は、血中濃度の 10~15% 程度である。そのために、抗菌薬耐性菌が選択されやすい。そのなかでアモキシシリン(amoxicillin: AMPC)は脂溶性が高く、吸収性が優れていることから、臨床的に有効と考えられている。米国疾病予防センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) は、PRSP に対しては、AMPC 用量を 20~40 mg/kg から、80~90 mg/kg へと増量し設定することを推奨している。現在では、局所感染巣において高濃度の AMPC 濃度を維持しながら、かつ β-ラクタマーゼ産生菌にも対応可能な抗菌薬が求められる³³⁾。AMPC の常用量 (40 mg/kg/日) を投与した場合の血中濃度のピーク濃度は 3.5~7.6 μg/mL、中耳腔濃度のピーク濃度は 1~6 μg/mL である。AMPC 増量 (75 mg/kg/日、1 日 3 回投与) では、中耳腔における AMPC 濃度は投与後 4 時間後でも 1 μg/mL が維持される³⁴⁾。

4. CVA/AMPC の有効性

クラブラン酸カリウム/アモキシシリン (clavulanic acid [CVA] /AMPC) は、AMPC に比べ血中濃度が上昇する (AMPC 単 AUC=19.4 μg/h/mL, CVA/AMPC AUC=20.4 μg/h/mL)。さらに、増量 (AMPC 量にて

80~90 mg/kg, 1 日 2 回投与) することにより、投与 3 時間後においても、3~8 μg/mL の中耳腔濃度が得られる。この濃度では PRSP に対して十分な効果が期待できる²⁰⁾。従来の AMPC:CVA=2:1 のオグメンチンよりも CVA の混合比を下げた (14:1) クラバモックスが日本でも発売され、その有効性が期待されている。

III. 急性中耳炎の重症度に基づいた治療選択

1. 診断・治療

診断は鼓膜に発赤、膨隆や耳漏が認められることから可能である。また、起炎菌の同定と抗菌薬感受性の検索を行うことも必須である。すなわち、できる限り早期に起炎菌の判別を行うことが大切である。しかし、急性中耳炎の乳幼児では鼓膜切開・穿刺による中耳貯留液の細菌検査は難しい場合が多い。このような場合には鼻咽腔細菌検査が急性中耳炎の起炎菌を把握するうえできわめて有用である。鼻咽腔細菌検査により 90% 以上の確率で起炎菌を同定することができる。

世界のほとんどの中耳炎診療ガイドラインが、急性中耳炎患児に対して AMPC を第一選択薬として使用することを推奨している。抗菌薬耐性は抗菌薬に対する MIC により判定されており、その MIC を上回る濃度の抗菌薬を作用させれば、抗菌薬耐性菌に対しても有効性が期待できる。すなわち、PRSP は AMPC の従来の用量には反応しないが³⁵⁾、PRSP を起炎菌とする症例の約 80% は、高用量 AMPC 療法が奏功すると考えられる。AMPC は殺菌性が強く、組織移行も良好である。安全性、低価格、小児に受け入れられる味、そして微生物学的スペクトラムが狭いことがその根拠である³⁶⁾。セフェム系抗菌薬はあまり用いられない。セフェム系薬はペニシリン系薬と同様、β-ラクタム系抗菌薬であることから、耐性を示すからである。また、ペニシリン系薬に比べて、組織移行度が低いこと、PBP をコードする *pbp* 遺伝子の変異のうち、*pbp2x* 変異株ではセフェム系薬には反応しない場合が多いからである。マクロライド系抗菌薬も同様にあまり用いられない。PRSP は高率にマクロライド耐性遺伝子 (*mefA*, *ermB*) を発現しているからである^{37,38)}。

2. 重症度評価のポイント

急性中耳炎はウイルス感染あるいは細菌感染により発症するが、現時点では、その迅速診断はきわめて難しい。しかし、一般にウイルス性中耳炎は軽症であり、抗菌薬を必要としない self-limiting disease と考えられる。一方、肺炎球菌による急性中耳炎は最も強い症状を呈する。したがって、急性中耳炎の臨床像および鼓膜所見から、軽症、中等症以上に分類し、抗菌薬を選択する。重症度の評価項目としては、スコアリングによる評価法を用いる。

3. スコアリング評価法

臨床症状と鼓膜所見 (Table 2) からスコアリングを行い、重症度を判定する^{39,40)}。

Table 2. The clinical scores and ear drum scores of acute otitis media (Reprint from the reference 18)

Clinical score:	
① Otolgia	0: None, 1: Slight (bearable), 3: Severe (analgesic required)
② Fever	0: $\leq 37^{\circ}\text{C}$, 1: $37.1 \sim 37.9^{\circ}\text{C}$, 3: $38^{\circ}\text{C} \leq$
③ Crying/irritated/appetite	0: None, 1: Slight (appetite moderate), 3: Severe (appetite loss)
Ear drum score: in case showing no ear discharge	
① Bulging	0: None, 2: Slight (part of ear drum), 6: Severe (bulging of total ear drum)
② Erythema/yellowish	0: None, 1: Slight (part of ear drum), 2: Severe (total ear drum)
③ Loss of light cone/opacity	0: None, 1: Positive
Ear drum score: in case with ear discharge or middle ear effusion by myringotomy	
① Otorrhea (middle ear discharge)	1: Small amount (attached to the ear drum, by myringotomy), 3: Moderate or large amount (overflow the ear canal or by myringotomy)
② Characteristic of otorrhea	1: serous, 3: muco-purulent
③ Erythema/yellowish	0: None, 1: Slight (part of ear drum), 2: Severe (total ear drum)
④ Loss of light cone/opacity	0: None, 1: Positive

・If patients is younger enough to complain otalgia, double the score of crying/irritated/appetite.

・If patient's normal temperature (NT) is beyond 37.0°C , score NT + 1.1°C as 2, NT + below 1.0°C as 0.

Table 3. The classification of severity for acute otitis media (Reprint from the reference 18)

		Clinical scores										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Ear drum scores	1	Mild										
	2											
	3	Moderate										
	4											
	5											
	6	Severe										
	7											
	8											
	9											

Final judgement should be done by the combination of severity and risk factors.

Example: Mild case without risk factor \rightarrow Mild (-)

Severe case with risk factor \rightarrow Severe (+)

4. 重症度分類

臨床症状と鼓膜所見の両者を評価 (Table 3) して重症度を判定する。

5. 急性中耳炎難治化のリスクファクター

急性中耳炎の難治化には、抗菌薬投与にもかかわらず急性中耳炎が改善しない遷延化と、それぞれの中耳炎は改善するものの急性中耳炎を繰り返す反復化の2つの要因がある。遷延化には抗菌薬耐性菌である PRSP、

Table 4. The risk factors for refractory acute otitis media or drug resistance (Reprint from the reference 18)

- | |
|--|
| a) Infant (under 2 years of age) |
| b) Antibiotics treatment within 1 month of the visit |
| c) The history of recurrent otitis media |
| d) Day-care attendance |

BLNAR などが深く関与する。反復性の獲得には、急性中耳炎に初めて罹患する年齢が重要であることが指摘されている。すなわち生後 12 カ月以内に急性中耳炎に罹患すると、その後頻回の中耳炎に罹患しやすいことが指摘されている⁴¹⁾。特に新生児の免疫は IgG のみが母親から胎盤を通過して全身の免疫を担当する。生後から自身の IgG、IgA の産生を開始するが、母親由来の IgG 抗体が減少することから、生後 6 カ月の間で低下し、4~8 カ月に最も低値になる。血清中 IgG が成人レベルに達するのは生後 2 年日以降である⁴²⁾。そのため、生後 2 歳までは起炎菌を免疫能により抑えることができず、中耳炎が反復あるいは遷延化する場合が多い。

スコアリングによる臨床経過の検討から、臨床症状あるいは鼓膜所見の改善が遅延する因子が判明した (Table 4)。Table 4 の条件のいずれかが当てはまる症例では、薬剤耐性菌の検出されるリスクが高く、難治化・反復化の可能性が高いため、肺炎球菌およびインフルエンザ菌に対して感受性の高い抗菌薬および鼓膜切開などの排膿処置を選択する必要がある。重症度にリスクファクターありとなしで治療選択を行う。

6. 薬剤耐性菌のリスクファクターと重症度の組み合わせによる抗菌薬の選択

1) 抗菌薬治療の原則

薬剤耐性菌のリスクファクターの有無と重症度を組み合わせ、急性中耳炎の治療選択を行う (Table 5)^{39~42)}。その原則として

- ① 軽症例の一次治療には抗菌薬を使用しない。
 - ② AMPC を第一選択とする。
 - ③ 薬剤耐性菌が疑われる場合や中等症以上の例では、鼓膜切開排膿を一次治療として抗菌薬治療と組み合わせる。
 - ④ 難治化する場合には、静注製剤により中耳炎起炎菌の供給源である鼻咽腔細菌叢のリセット (抗菌薬耐性菌を 1 度除菌し、正常細菌叢に戻す) を行う。
- ##### 2) 抗菌薬の有効性の評価、投与期間、変更のタイミング
- ① 治療開始後 3 日目に治療効果を評価し、有効であれば同一薬剤を続けて 3 日間投与する。同一薬剤を 1 週間以上投与しない。
 - ② 初期変更: 治療開始後 3 日目で改善しない場合は経口抗菌薬の追加、増量を行う。AMPC の増量、中等症以

Table 5. The choice of antibiotics and treatments for acute otitis media based on the combination of severity and risk factors (Reprint from the reference 18)

Severity (risk factors)	At the first visit	3-5 days after the treatment If no response, then	7-10 days after the treatment If no response, then	14-28 days after the treatment If no response, then
Mild (without risk factor)	No antibiotics	AMPC: 40 mg/kg	1. CVA/AMPC: 96.4 mg/kg 2. CDTR-PI/CFPN-PI: 9 ~ 18 mg/kg 3. myringotomy	1. myringotomy 2. CVA/AMPC: 96.4 mg/kg 3. CDTR-PI/CFPN-PI: 18 mg/kg
Mild (with risk factors) Moderate (without risk factor)	AMPC: 40 mg/kg	1. CVA/AMPC: 96.4 mg/kg 2. AMPC: 60 mg/kg 3. myringotomy	1. myringotomy 2. CVA/AMPC: 96.4 mg/kg 3. CDTR-PI/CFPN-PI: 18 mg/kg	1. myringotomy 2. OPAT
Moderate (with risk factors) Severe	1. AMPC: 60 mg/kg 2. CVA/AMPC: 96.4 mg/kg 3. myringotomy	1. myringotomy 2. CVA/AMPC: 96.4 mg/kg 3. CDTR-PI/CFPN-PI: 18 mg/kg	1. myringotomy 2. OPAT 1日1回 3. IPARET	1. insertion of ventilation tube 2. IPARET

The ventilation tube insertion period: Until 2 years to 2.5 years of age.

CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, CDTR-PI: cefditoren pivoxil, CFPN-PI: cefcapene pivoxil, OPAT: outpatient parenteral antimicrobial therapy, IPARET: inpatient antimicrobial reset therapy

上であればニューオーラルセフェム系薬の増量投与(ペニシリン耐性インフルエンザ菌を念頭において)を行い、さらに鼓膜切開排膿処置を行う。

③中期変更: 治療開始後7~10日目で改善しない場合には経口抗菌薬から静注抗菌薬への変更を考慮する。すなわち外来の治療が可能なセフトリアキソン(ロセフィン)などを使用し、起炎菌の除菌と常在菌リセットを計画する。

④後期変更: 治療開始後14~28日目で改善しない場合にはPRSPの場合にはパニペネム・ベタミプロン(カルベニン)、インフルエンザ菌や起炎菌が不明な場合にはメロペネム(メロペン)などの静注抗菌薬により除菌を計画する。さらに鼓膜切開排膿および反復性中耳炎に対する鼓膜換気チューブ留置術などが適応となる。

IV. ま と め

小児急性中耳炎が難治化した原因は抗菌薬耐性菌の出現と大きな関係をもつ。その抗菌薬耐性菌の出現には抗菌薬の投与方法が深く関係する。この耐性菌の増加を抑制することはきわめて重要な課題である。小児急性中耳炎は日常臨床において頻繁に遭遇する疾患であり、最も高頻度に抗菌薬が処方される感染症の一つである。したがって、軽症の場合には抗菌薬を処方しないこと、軽快しない場合には抗菌薬を追加増量する、鼓膜切開などの処置も重要であり、速やかな判断が必要である。今後さらに薬剤耐性が進むことや病原性の変化が進むことのないよう、耳鼻咽喉科医、小児科医だけでなく、薬剤師や製薬メーカーなど幅広い協力が必要である。

文 献

- 1) 平松啓一: ペニシリン耐性肺炎球菌, インフルエンザ菌。耐性菌感染症の理論と実際。平松啓一 編, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1998; 91-5
- 2) Dowson C G, Hutchison A, Brannigan J A, George R C, Smith J M, Spratt B G, et al: Horizontal transfer of penicillin-binding protein genes in penicillin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Proc Natl Acad Sci U S A 1989; 86: 8842-6
- 3) Yamane A, Nakano H, Asahi Y, Ubukata K, Konno M: Directly repeated insertion of 9-nucleotide sequence detected in penicillin-binding protein 2B gene of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 1257-9
- 4) Grebe T, Hakenbeck R: Penicillin-binding proteins 2b and 2x of *Streptococcus pneumoniae* are primary resistance determinants for different classes of beta-lactam antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 829-34
- 5) Krauss J, van der Linden M, Grebe T, Hakenbeck R: Penicillin-binding proteins 2x and 2b as primary PBP targets in *Streptococcus pneumoniae*. Microb Drug Resist 1996; 2: 183-6
- 6) Dowson C G, Hutchison A, Brannigan J A, George R C, Smith J M, Spratt B G, et al: Horizontal transfer of penicillin-binding protein genes in penicillin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Proc Natl Acad Sci U S A 1989; 86: 8842-6
- 7) Sibold C, Henrichsen J, König A, Martin C, Chalkley L, Hakenbeck R: Mosaic *pbpX* genes of major clones of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* have evolved from *pbpX* genes of a penicillin-sensitive *Streptococcus oralis*. Mol Microbiol 1994; 12: 1013-23
- 8) 小原康治: 今日のマクロライド系抗菌薬の耐性化の傾向。日化療会誌 2000; 48: 171-9

- 9) 遠藤菊太郎, 中島良徳: マクロライド系薬剤。日本臨牀 1997; 55: 226-32
- 10) Nuermberger E L, Bishai W R: Significance of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 524-5
- 11) Farrell D J, Morrissey I, Bakker S, Morris L, Buckridge S, Felmingham D: Molecular epidemiology of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* with both *erm* (B)- and *mef* (A)-mediated macrolide resistance. J Clin Microbiol 2004; 42: 764-8
- 12) Okamoto H, Tateda K, Ishii Y, Matsumoto T, Miyazaki S, Yamaguchi K, et al: High frequency of erythromycin A resistance and distribution of *mefE* and *ermB* genes in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Japan. J Infect Chemother 2002; 8: 28-32
- 13) Hotomi M, Billal D S, Shimada J, Suzumoto M, Fujihara K, Yamanaka N, et al: High prevalence of *Streptococcus pneumoniae* with mutations in *pbp1a*, *pbp2x*, and *pbp2b* genes of penicillin-binding proteins in the nasopharynx in children in Japan. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2006; 68: 139-45
- 14) Nagai K, Shibasaki Y, Hasegawa K, Davies T A, Jacobs M R, Ubukata K, et al: Evaluation of PCR primers to screen for *Streptococcus pneumoniae* isolates and beta-lactam resistance, and to detect common macrolide resistance determinants. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 915-8
- 15) 馬場俊吉, 大山 勝, 形浦昭克, 他: 中耳炎・副鼻腔炎臨床分離菌全国サーベイランス第1報—中耳炎・副鼻腔炎からの分離菌頻度—。日耳鼻感染症誌 1996; 14: 71-83
- 16) Suzuki K, Nishimura T, Baba S: Current status of bacterial resistance in the otolaryngology field: results from the Second Nationwide Survey in Japan. J Infect Chemother 2003; 9: 46-52
- 17) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 恂, 他: 第3回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告。日耳鼻感染症誌 2004; 22: 12-23
- 18) 山中 昇, 保富宗城: 小児中耳炎のマネジメント。医薬ジャーナル, 大阪, 2006
- 19) Doern G V, Brueggemann A B, Pierce G, Hogan T, Holley H P Jr, Rauch A: Prevalence of antimicrobial resistance among 723 outpatient clinical isolates of *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1994 and 1995: results of a 30-center national surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2884-6
- 20) Ohkusu K, Nakamura A, Sawada K: Antibiotic resistance among recent clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in Japanese children. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 36: 249-54
- 21) Seki H, Kasahara Y, Ohta K, Saikawa Y, Fujita S, Koizumi S, et al: Increasing prevalence of ampicillin-resistant, non-beta-lactamase-producing strains of *Haemophilus influenzae* in children in Japan. Chemotherapy 1999; 45: 15-21
- 22) Ubukata K, Shibasaki Y, Yamamoto K, Chiba N, Inoue M, Konno M, et al: Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with beta-lactam resistance in beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1693-9
- 23) Mendelman P M, Chaffin D O, Kalaitzoglou G: Penicillin-binding proteins and ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae*. J Antimicrob Chemother 1990; 25: 525-34
- 24) Hasegawa K, Yamamoto K, Chiba N, Kobayashi R, Sunagawa K, Ubukata K, et al: Diversity of ampicillin-resistance genes in *Haemophilus influenzae* in Japan and the United States. Microb Drug Resist 2003; 9: 39-46
- 25) Matic V, Bozdogan B, Jacobs M R, Ubukata K, Appelbaum P C: Contribution of beta-lactamase and PBP amino acid substitutions to amoxicillin/clavulanate resistance in beta-lactamase-positive, amoxicillin/clavulanate-resistant *Haemophilus influenzae*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 1018-21
- 26) Hasegawa K, Chiba N, Kobayashi R, Murayama S Y, Iwata S, Ubukata K, et al: Rapidly increasing prevalence of beta-lactamase-nonproducing, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b in patients with meningitis. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1509-14
- 27) Kaczmarek F S, Gootz T D, Dib-Hajj F, Shang W, Hollowell S, Cronan M: Genetic and molecular characterization of beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* with unusually high resistance to ampicillin. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1630-9
- 28) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Method for dilution antimicrobial susceptibility test for bacterial that grow aerobically. Approved standard M7-A 5. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa, 2000
- 29) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, Shibasaki Y, Sunakawa K, Nonoyama M, et al: Differentiation of beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* from other *H. influenzae* strains by a disc method. J Infect Chemother 2002; 8: 50-8
- 30) Hotomi M, Fujihara K, Sakai A, Billal D S, Shimada J, Suzumoto M, et al: Antimicrobial resistance of *Haemophilus influenzae* isolated from the nasopharynx of Japanese children with acute otitis media. Acta Otolaryngol 2006; 126: 240-7
- 31) Craig W A, Andes D: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 255-9
- 32) Vogelmann B S, Craig W A: Postantibiotic effect. J Antimicrob Chemother 1985; Suppl A: 37-46
- 33) Dowell S F, Butler J C, Giebink G S, Jacobs M R, Jernigan D, Musher D M, et al: Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance—a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 1-9
- 34) Reed M D: Clinical pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanate. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 949-54
- 35) Jacobs M R, Bajaksouzian S, Zilles A, Lin G, Pankuch G A, Appelbaum P C: Susceptibilities of *Streptococcus*

- pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents, based on pharmacodynamic parameters: 1997 U.S. Surveillances Study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1901-8
- 36) Piglansky L, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Press J, Dagan R, et al: Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 405-13
- 37) 山中 昇: 変貌する急性感染症と新治療戦略。第104回日本耳鼻咽喉科学会総会宿題報告モノグラフ。和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科学教室, 和歌山, 2003
- 38) Hotomi M, Billal D S, Shimada J, Suzumoto M, Fujihara K, Yamanaka N, et al: Increase of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*-expressing *mefE* or *ermB* gene in the nasopharynx among children with otitis media. *Laryngoscope* 2005; 115: 317-20
- 39) Hotomi M, Yamanaka N, Samukawa T, Suzumoto M, Sakai A, Shimada J, et al: Treatment and outcome of severe and non-severe acute otitis media. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 3-8
- 40) Hotomi M, Yamanaka N, Shimada J, Ikeda Y, Faden H: Factors associated with clinical outcomes in acute otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113: 846-52
- 41) Mygind N, Meistrup-Larsen K I, Thomsen J, Thomsen V F, Josefsson K, Sorensen H: Penicillin in acute otitis media: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1981; 6: 5-13
- 42) van Buchem F L, Peeters M F, van't Hof M A: Acute otitis media: a new treatment strategy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 1033-7

An appropriate selection of antimicrobial agents for intractable otitis media

Keiji Fujihara, Muneki Hotomi and Noboru Yamanaka

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama Medical University,
811-1, Kimiidera, Wakayama, Japan

The antimicrobial resistance of pathogens in otolaryngological infections such as acute otitis media, acute rhinosinusitis has been big problems in Japan and Asian countries. Such prevalence of drug-resistant microbes has been compelling force to reconsider the treatment guideline of infectious diseases. Rapid increase of intractable otitis media in children, however, might have been caused by several factors, i.e., immaturity of host immunity, drastic changes of life environment in children such as day-care attendance, short feeding with breast milk, and antimicrobial resistant pathogens. To cope with such intractable otitis media, we should select appropriate antimicrobial agents based on the treatment guideline using the scoring and severity system and employ approaches based on the PK/PD theory.