

【原著・臨床】

入院加療を必要とした乳幼児急性中耳炎，下気道炎の検討

—1994～1997年，ペニシリン耐性肺炎球菌感染の増加—

遠藤 廣子¹⁾・末武 光子²⁾・入間田美保子²⁾¹⁾東北労災病院小児科*²⁾同 耳鼻咽喉科

(平成10年8月19日受付・平成10年11月19日受理)

本邦におけるペニシリン耐性肺炎球菌感染症については、1988年以来報告が相次いでいるが、劇症型化膿性髄膜炎以外には臨床家の関心はまだ十分でない。近年われわれは入院治療を必要とする急性下気道炎 (pneumonia bronchitis, P/B)、急性中耳炎 (acute otitis media, AOM)、さらには両疾患の合併例の増加を経験するようになった。そこで1994年1月より1997年12月までの4年間に当院小児科および耳鼻咽喉科に入院した0～5歳の上記疾患862人について臨床的および細菌学的に検討した。患者数は1994年150人 (P/B 92, AOM 14, P/B+AOM 44)、1995年184人 (P/B 103, AOM 26, P/B+AOM 55)、1996年286人 (P/B 151, AOM 49, P/B+AOM 86)と増加し、1997年は242人 (P/B 143, AOM 25, P/B+AOM 74)とやや減少した。年齢別では0歳児174人、1歳児274人、2歳児141人と、3歳未満児が全体の68%を占めており、P/BにAOMが合併していた症例は0歳児35%、1歳児51%、2歳児39%であった。しかも、AOM罹患児では鼓膜切開率が1994年60%より1996年83%と増加し、経静脈性抗菌薬投与期間の延長がみられ、AOMの重症、難治化を認めた。AOM起炎菌として分離された細菌117株の内訳は、*Streptococcus pneumoniae* 70株(60%)、*Haemophilus influenzae* 16株、*Moraxella catarrhalis* 9株、MRSA 3株、その他19株であった。*S. pneumoniae*感染中、ペニシリン耐性株は83% (58/70)を占めており、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP)は1994年から年ごとに4、6、10、10株と増加、ペニシリン高度耐性肺炎球菌 (PRSP)は1995年に出現し、2、20、6株と1996年に急増した。乳幼児においては、肺炎に合併する中耳炎の存在にも留意し、耐性菌感染を考慮に入れて対応することが必要である。

Key words: 乳幼児，急性中耳炎，急性下気道炎，ペニシリン耐性肺炎球菌，入院加療

従来より、*Streptococcus pneumoniae*は小児科領域の呼吸器感染症の起炎菌として、また急性中耳炎の起炎菌として重要とされ、分離頻度も高いものであったが、近年、ペニシリン耐性肺炎球菌の増加が臨床的に問題視されるようになった¹⁾。ペニシリン耐性肺炎球菌は、ペニシリンGに対するMIC値によりpenicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP)とpenicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP)とに区別されるが、PISP・PRSPはともに多剤耐性を示し、経口セフェム系薬やマクロライド系薬など日常的に小児科、耳鼻科外来で頻用されている抗菌薬に対しても耐性化が進んでいる。われわれの施設においても外来治療に難渋する乳幼児の*S. pneumoniae*感染症がめだたてきており、肺炎・気管支炎で入院する症例や急性化膿性中耳炎で入院する症例が増加し、さらに両疾患を合併して入院に至る症例が増加している。

今回われわれは1994年1月から1997年12月までの4年間に当院で入院治療を行った急性下気道炎罹患症例、急性中耳炎症例、および急性下気道炎と急性中耳炎の合併症例を

解析し、年次別患者数の推移、年齢分布、中耳貯留液からの検出菌と治療法を検討した。その結果、中耳貯留液の細菌検査ではPISP・PRSPの急激な増加を認めたので報告する。

I. 対象

1994年1月から1997年12月までの4年間に東北労災病院小児科および耳鼻咽喉科にて入院加療を必要とした0～5歳の乳幼児862人を対象とした。その内訳はI群、急性下気道炎 (肺炎・気管支炎)で入院した489人、II群、急性中耳炎で入院した114人、III群、急性下気道炎と急性中耳炎を合併した259人である。

II. 方法

上記3群の年度ごとの患者数の推移、年齢分布、入院時期の月別変動および中耳炎起炎菌とその薬剤感受性、治療法についての検討を行った。細菌学的検査については、鼓膜切開により得られた中耳貯留液または耳漏の培養同定を行った。*S. pneumoniae*については微量液体希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC)を

測定し²⁾、ペニシリンG (PCG)に対するMICが0.06 µg/ml以下を示す菌をpenicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), 0.1~1.0 µg/mlを示す菌をPISP, 2.0 µg/ml以上を示す菌をPRSPとした。

統計分析はSYSTAT version 5.0を用い、Kolmogorov-Smirnov検定を行った。

III. 結 果

① I, II, III群いずれも1994年から1996年まで入院患者数の増加を認め、特に1996年は前年の1.5倍増であり、なかでも急性中耳炎群が急増した。1997年は入院患者数は減少した (Table 1)。

② 各群の年齢構成では、3歳未満の入院症例が全体の68%を占め、低年齢児での重症化がめだつた。とりわけ、1歳児 (1歳0か月~2歳未満)の入院患者数の多い点が特徴的であった。下気道炎と中耳炎の合併率は6歳未満の乳幼児の下気道炎患者の35%であったが、1歳児では51% (108/212人)と高率に下気道炎に中耳炎が合併していた。中耳炎のみで入院するケースも1歳児62人がピークで、低年齢層に多くみられた (Table 2)。

③ 入院時期の月別変動をみると、1年間に二峰性のパターンをくり返していた。すなわち、気道感染症の蔓延する冬期間に第1のピークが、次に集団保育の開始からやや遅れて5~6月に第2のピークが出現し、夏には患者数は減少した。1996年12月はインフルエンザA (H₂N₃)の流行期に当り、下気道炎もさることながら急性中耳炎併発例が多数みられた。1997年は入院患者数が減少したが、これは後半7~12月の発症が少なかったことに起因する (Fig. 1)。

④ 急性中耳炎と診断されたII, III群の症例の鼓膜切開施行率は1994年60%, 1995年67%, 1996年83%, 1997年83%であった。

⑤ 入院後の経静脈性抗菌薬投与期間は1994年に

比し、1996年で各群とも有意に延長化していた。1994年に示されたように、従来より下気道炎群に比し急性中耳炎を認めるII, III群では治療が長期化してはいたが、1996年、1997年には急性中耳炎群および中耳炎・下気道炎合併群の治療期間が、下気道炎の治療期間に比しさらに顕著に長期遷延化していた (Table 3)。

⑥ 治療に用いた経静脈性抗菌薬の種類と使用頻度を検討した。1994年から1996年までは下気道炎・中耳炎の区別なくcepharosporinsが60%前後の症例で投与されていた。しかし1996年の重症例増加後は、薬剤感受性検査の結果に対応して抗菌薬の選択を厳密

Table 1. Number of patients admitted with lower respiratory tract infections, acute otitis media, and both diseases from 1994 to 1997

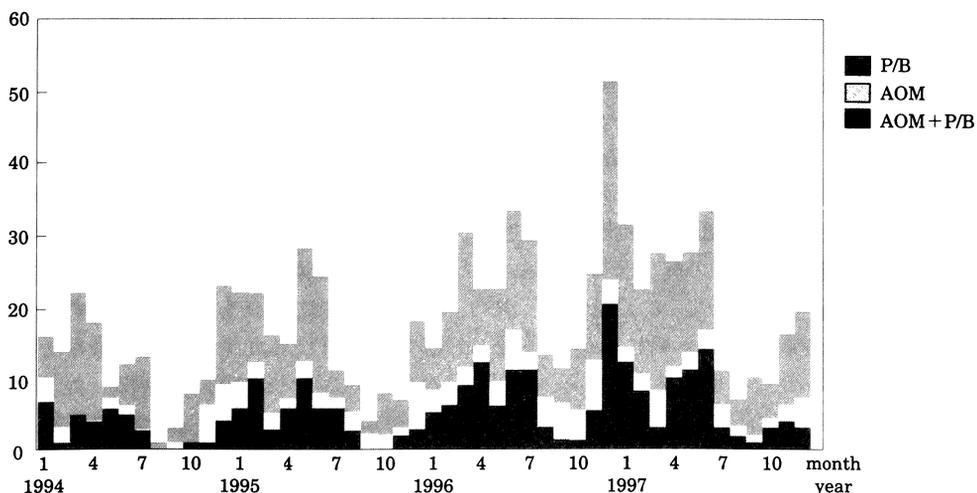
Year	Total	Group		
		P/B	AOM	P/B+AOM
1994	150	92	14	44
1995	184	103	26	55
1996	286	151	49	86
1997	242	143	25	74

P/B: acute pneumonia or bronchitis, AOM: acute otitis media

Table 2. Number of patients admitted in each group

Age (yr)	Total	Group		
		P/B	AOM	P/B+AOM
0	174	94	30	51
1	274	104	62	108
2	141	81	9	51
3	107	74	6	27
4	105	81	5	19
5	60	55	2	3

P/B: acute pneumonia or bronchitis, AOM: acute otitis media



P/B: pneumonia or bronchitis, AOM: acute otitis media

Fig. 1. Circannual variation of the number of patients admitted with lower respiratory tract infections, acute otitis media and both diseases from 1994 to 1997.

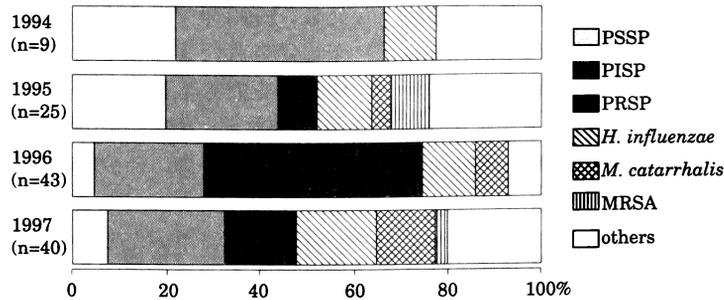


Fig. 2. Changes in percentage of bacteria isolated from middle ear of acute otitis media from 1994 to 1997.

Table 3. Changes in mean duration of intravenous antibacterial drugs administration, from 1994 to 1997

Year	P/B	AOM	P/B + AOM
1994	3.6 ± 1.8 days	4.6 ± 2.4* days	4.7 ± 2.2* days
1995	4.0 ± 2.1	5.5 ± 3.6	5.2 ± 2.3
1996	4.4 ± 2.1**	8.1 ± 5.7****	6.5 ± 3.5****
1997	4.2 ± 2.2***	7.0 ± 4.7**	7.0 ± 3.4***

P/B: acute pneumonia or bronchitis, AOM: acute otitis media.

*p < 0.05 vs 1994

*p < 0.05 vs P/B

**p < 0.01 vs 1994

**p < 0.005 vs P/B

***p < 0.001 vs 1994

****p < 0.001 vs P/B

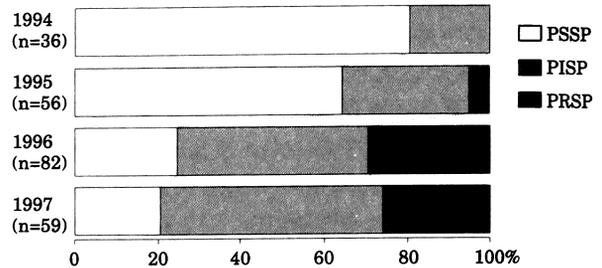


Fig. 3. Changes in Pc-susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from middle ear of acute otitis media from 1994 to 1997.

に行った。急性中耳炎を発症しているⅡ，Ⅲ群では，1996年には penicillins 14.9%，carbapenems 8.6%，その他の cephems 60.5% の使用であったものが，1997年には penicillins 34.3%，carbapenems 23.6%，その他の cephems 23.6% と，penicillins の高用量使用と carbapenems の使用が増加した。感受性検査と臨床経過より途中で薬剤の変更が必要となった症例も多く，99人で131剤，1人平均1.3剤の投与を行った。1997年は前年に比し治療期間の延長は認めなかった。

⑦ 急性中耳炎における細菌学的検査の結果を示した。入院例においては中耳貯留液または耳漏からの起炎菌検出率は35%で，二種以上の細菌が同時に検出されたのは8例であった。検出菌117株の内訳は *S. pneumoniae* 70株，*Haemophilus influenzae* 16株，*Moraxella catarrhalis* 9株，methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 3株であり，*S. pneumoniae* が60%を占めていた。PRSPは1995年から認められ，1996年に急増した。PISPとPRSPを合算した肺炎球菌耐性株は，1996年には急性化膿性中耳炎の起炎菌の70%，*S. pneumoniae* 感染の94%を占めていた(Fig. 2)。検出菌の種類には0歳から5歳までの年齢による差異は認めなかった。

⑧ 同年齢の外来症例も含めた中耳炎起炎菌検出率は48%であった。外来においても *S. pneumoniae* の分離率ももっとも高く，32~40%であった。*S. pneumoniae* のペニシリンに対する耐性化率は1994年から20%，35%，76%，80%と増加の一途をたどっていた(Fig. 3)。

IV. 考 察

1) 乳幼児の急性下気道炎と急性中耳炎

乳幼児期の急性下気道炎(肺炎・気管支炎)は，発症頻度が高く，入院治療を必要とする代表的な疾患である。一方，乳幼児の急性中耳炎も発症頻度の高い疾患であり，Teeleらは1歳までに60%以上，3歳までに80%以上の子供たちが最低1回の中耳炎に罹患すると述べている³⁾。小児の急性中耳炎の発症機序としては，ウイルス性急性上気道炎に続発して上咽頭(後鼻腔)で増殖した細菌が経耳管的に感染を起こすとされており⁴⁾，上咽頭の細菌の一部または全部が中耳炎の起炎菌と一致する⁵⁾。副鼻腔炎はもとより，下気道炎も上咽頭で増殖した細菌が経気道的に侵入し炎症を起こす。いわば下気道炎も中耳炎もともに“かぜ症候群”の延長線上に位置するありふれた疾患といえる。

乳幼児の急性中耳炎の診断については，耳症状に乏しく発熱を主体とすることから多くの患者は小児科を受診するので，小児科医が鼓膜を診るか，中耳炎を疑って耳鼻科医の診察を仰がない限り，見過ごされることが多い。この点を克服するため，われわれは両科の協力体制下に乳幼児の気道感染症を耳科疾患・呼吸器疾患の両面より診療してきた。われわれの経験では，有熱期間3日以上の子供の半数に急性中耳炎を認め，合併疾患の中では急性下気道炎が最多であったが⁶⁾，今回の解析からも急性中耳炎と急性下気道炎が高率に併発することが判明した。

2) 急性中耳炎の重症・難治化

当院においては下気道感染, 急性中耳炎とも外来治療に難渋して入院する症例が多く, 入院の目的は経静脈性抗菌薬投与のためである。Ⅲ群における臨床所見, 症状の経過をみると, 中耳炎よりも肺炎・気管支炎の方が早期に軽快治癒が得られており, これは感染局所への抗菌薬の移行の差異によるものと思われる。黒崎らはペニシリン耐性肺炎球菌感染でも敗血症を伴わない下気道炎では現在のところ治療に難渋する症例はほとんどないと述べている⁷⁾。同様にⅠ群とⅡ群の治療期間の差異も説明されようが, 治療期間の長期化からも難治性中耳炎の存在が類推される。

さらに鼓膜切開率の上昇は重症化膿性病変が多いことを示唆している。適切な治療薬の決定のためには中耳貯留液の培養, 感受性検査は不可欠であり, また切開排膿により抗菌薬投与期間を短縮することも重要な意味をもつ。

1994年より1996年の間に, 両疾患による入院患者数の増加のみならず, 鼓膜切開率の上昇, 抗菌薬投与期間の延長より, 中耳炎が重症化していると判断した。そこで1997年には重症・難治化さらには反復する急性下気道炎・急性中耳炎に対して, 抗菌薬の選択, 積極的鼓膜切開⁸⁾, 鼻腔内理学的除菌⁹⁾など総合的に対応して取り組み, 入院患者数減少および治療日数の短縮が得られた。しかし1998年のインフルエンザの大流行やアデノウイルス感染の流行は再び患者数増加に大きく関与しており, 1997年の患者減は必ずしも今後の重症度の改善とは結びつかないと考えられる。すなわち, 先行するウイルス感染を予防することが急性下気道炎, 中耳炎の発症の最大の予防といえるのかもしれない^{10, 11)}。

3) 起炎菌の耐性化

小児期中耳炎の起炎菌としては従来より *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* が重要とされてきた。一方, 下気道炎の起因病原体の確定は小児期では困難な場合が多く¹²⁾, 次善の策として上咽頭拭い液で洗浄喀痰の代用をすることが勧められている。しかし, 上咽頭拭い液の培養では多くの場合複数菌が検出され, colonization が起炎菌かの判断ができないため今回の検討からは除外した。ただし急性肺炎のうち血清抗体価上昇よりマイコプラズマ感染と診断した急性肺炎症例は26例で, 化膿性中耳炎の合併は3例, 鼓膜切開を要したのは2歳児の2例, うち1例はダウン症候群児であった。

今回の細菌学的検討は急性中耳炎罹患のⅡ, Ⅲ群について中耳貯留液, 一部耳漏で行った。急性中耳炎が難治化・遷延化してきた最大の理由は耐性菌感染によるものと考えられる。外来も含めた急性中耳炎からの分離菌は, 年ごとに差異はあるものの *S. pneumoniae* 28~40%, *H. influenzae* 19~29%, *M. catarrhalis* 6

~17%であった。*S. pneumoniae* のペニシリン耐性獲得率は外来も含めると1994年の20%からわずか3年で80%まで増加した。当院においては乳幼児の感染症の二次医療機関として患児が集中していることも耐性率の急上昇と関係していると考えられる。感性菌感染はほとんどの場合外来治療で終結するが, 耐性菌感染の41%は入院治療が必要であった。入院時すでに抗菌薬投与をうけていた症例は実に95%にのぼる。市中感染として保育所など集団保育の場や兄姉からの家族内感染が疑われる症例も多く, 血清型の異なる *S. pneumoniae* や, β -ラクタマーゼ非産生ペニシリン耐性 *H. influenzae* の感染を含め, 同一児に次々と菌種, 血清型を変化させながら反復感染が起こっている事実も見逃せない。

耐性肺炎球菌の問題点はいくつか挙げられているが, 特に乳幼児期においては, ①市中感染として免疫学的対応の未熟な乳幼児の¹³⁾, しかも集団の中で多発している¹⁴⁾こと, ②肺炎はもとより髄膜炎などの全身感染症¹⁵⁾を起こし, ときに致死的结果を招くこと, ③難治性中耳炎の原因となり乳様突起炎¹⁶⁾から髄膜炎の原因となること, ④遷延化し滲出性中耳炎へ移行しやすく後遺症を残す可能性があること, ⑤対応可能な経口抗菌薬の種類が非常に少なく, 入院加療が必要となること, ⑥上咽頭からの完全な除菌が難しいこと¹⁷⁾, ⑦反復感染を起こし, 現行ワクチンでは対応しきれないことが重要と思われる。

1993年度全国疫学調査にて耐性肺炎球菌は *S. pneumoniae* の41.8%を占めると報告された。しかし, 現実には化膿性髄膜炎以外は一般臨床医家の関心は薄く, 危機感もないように思われる。そもそも感染局所への薬剤移行の悪い中耳炎において, 難治例が急激に増加していること, 急性下気道炎に中耳炎を合併している症例が多いことにも注目し, 耐性菌感染に対応した治療が必要である。小児科, 耳鼻科領域における早急な対策が望まれる。

この論文の要旨は第44回日本化学療法学会東日本支部総会において共著者の末武光子が発表し, 座長推薦を受けたものである。

文 献

- 1) 紺野昌俊: 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
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) Teele D W, Klein J O, Rosner B, et al.: Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston: A prospective, cohort study. J Infect Dis 160: 83~94, 1989
- 4) Faden H, Duffy L, Wasielewski R, et al.: Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children.

- J Infect Dis 175: 1440~1445, 1997
- 5) Loss S S, Henretig F M, Teter M J, et al.: Nasopharyngeal flora and acute otitis media. *Infect Immun* 41: 987~991, 1983
 - 6) 遠藤廣子, 下田春海, 川崎平八郎, 他: 発熱乳幼児における急性中耳炎の発症頻度とその反復感染の要因。小児臨床 48: 1277~1282, 1995
 - 7) 黒崎知道: ペニシリン耐性肺炎球菌。日小呼誌 5: 72~73, 1994
 - 8) Friedland I R, McCracken G H Jr.: Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 331: 377~382, 1994
 - 9) Parsons D S: Chronic Sinusitis; A medical or Surgical disease? *The Otolaryngologic Clinics of North America* 29: 1~10, 1996
 - 10) Henderson F W, Collier A M, Sanyal M A, et al.: A longitudinal study of respiratory viruses and bacteria in the etiology of acute otitis media with effusion. *N Engl J Med* 306: 1377~1383, 1982
 - 11) Chonmaitree T, Owen M J, Patel J A, et al.: Effect of viral respiratory tract infection on outcome of acute otitis media. *J Pediatr* 120: 856~862, 1992
 - 12) 黒崎知道: 小児呼吸器感染症の病因診断。小児科 38: 1389~1397, 1997
 - 13) Zenni M K, Cheatham S H, Thompson J M et al.: *Streptococcus pneumoniae* colonization in the young child: Association with otitis media and resistance to penicillin. *J Pediatr* 127: 533~537, 1995
 - 14) Rauch A M, O'Ryan M, Van R, et al.: Invasive disease due to multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* in a Houston, Tex, day-care center. *Am J Dis Child* 144: 923~927, 1990
 - 15) Naraqi S, Kirkpatrick G P, Kabins S: Relapsing pneumococcal meningitis: Isolation of an organism with decreased susceptibility to penicillin G. *J. Pediatr* 85: 671~673, 1974
 - 16) 工藤典代: ペニシリン G 低感受性肺炎球菌による急性中耳炎および急性乳様突起炎症例。日耳誌 5: 518, 1995
 - 17) 杉田麟也: 肺炎球菌の耳鼻科領域感染症。化学療法領域 10: 667~681, 1994

Recent clinical characteristics of prolonged acute lower respiratory tract infection in small children: frequent complications of intractable acute otitis media

Hiroko Endo, Mitsuko Suetake* and Mihoko Irimada*

Department of Pediatrics, *Department of Otorhinolaryngology, Tohoku Rosai Hospital,
Dainohara 4-3-21, Aoba-ku, Sendai, Japan

Objective: To clarify the clinical characteristics of prolonged lower respiratory tract infections in children younger than 6 years of age.

Subjects and methods: Retrospective survey of the patients admitted to our hospital from 1994 to 1997.

Results: Of 748 patients diagnosed as having acute pneumonia or bronchitis, 259 (35%) also suffered from acute otitis media. We examined the causative bacteria of the acute otitis media in those 259 patients, as well as, in another 114 inpatients suffering from acute otitis media only. Sixty percent of the isolated bacteria from the middle ear discharge proved to be *Streptococcus pneumoniae*, and 83 % of the detected *S. pneumoniae* were penicillin insensitive or resistant.

Conclusion: Frequent complications of acute otitis media due to penicillin insensitive or resistant *S. pneumoniae* may aggravate and prolong lower respiratory tract infections in small children.