

【原著・臨床】

肺炎球菌による小児急性中耳炎の細菌学的, 疫学的, 臨床的検討

—1997年9月から1998年8月までの1年間の検討—

宇野 芳史¹⁾・渡辺 信介²⁾・二木 芳人²⁾・松島 敏春²⁾¹⁾宇野耳鼻咽喉科クリニック²⁾川崎医科大学呼吸器内科

(平成11年3月15日受付・平成11年5月27日受理)

1997年9月から1998年8月までに当院を受診した *Streptococcus pneumoniae* による小児急性中耳炎症例の細菌学的, 疫学的, 臨床的検討を行い, 現在の問題点について検討した。今回の検討期間中, *S. pneumoniae* は284例から334株検出され, 内訳はペニシリン感受性肺炎球菌 (penicillin-susceptible *S. pneumoniae*, 以下 PSSP) が117株 (35.0%), ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae*, 以下 PISP) が165株 (49.4%), ペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *S. pneumoniae*, 以下 PRSP) が52株 (15.6%) であった。年齢は生後5か月から12歳11か月まで (平均3歳7か月) であり, 性別は男児151例, 女児133例であった。PISPとPRSP検出症例はPSSP検出症例より低年齢の傾向があった。検出月別では2月をピークとする1峰性の分布を示し, 大半の期間でPISPとPRSPの耐性菌がPSSPの検出率より多い傾向であった。また, 地区別の検討では, 郡部より市部での耐性化が進んでいた。血清型別では6, 19, 3, 23型の順に多く検出されたが, 耐性株は23, 19, 3, 6型の順に高率であり, PCGのMICが4 µg/mlと高度耐性であった株は6, 19, 23型であった。*S. pneumoniae* の治療において, 第一選択とすべき経口セフェム系抗菌薬はcefditoren pivoxilと考えられたが, MICが4 µg/mlと耐性を示す株もあり, 注意を要すると考えられた。症例によってはclindamycinも優れた感受性を示すものがあったが, 耐性菌も存在するため, 必ずMIC測定後に使用すべきであると考えられた。経口抗菌薬, 鼓膜切開術などの治療で良好な結果の得られた症例は81.4%で, 18.6%の症例では耳漏の持続が認められたり, 反復性中耳炎に移行した。特に初回細菌検査でPSSPが検出された症例でも, その後PISPが検出され, 難治性中耳炎に移行した症例もあり, 初回治療の重要性が再認識された。また, *S. pneumoniae* の耐性化率が高度な地区では, *S. pneumoniae* に対する抗微生物薬の使用についてのガイドライン作成が必要であると考えられた。

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, antimicrobial susceptibility, acute otitis media in children, clinical efficacy, penicillin resistant

Streptococcus pneumoniae は, 呼吸器親和性が強く, 喀痰, 咽頭粘液などの呼吸器材料や, 耳漏, 鼻汁などの耳鼻咽喉科材料から検出され, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* とともに, 小児科領域では呼吸器感染症の起炎菌として, 耳鼻咽喉科領域では小児急性中耳炎の起炎菌として重要なものと考えられている^{1,2)}。

従来 *S. pneumoniae* は, ペニシリンに対する感受性が高く, 本菌が起炎菌と考えられる症例ではペニシリン系抗菌薬を投与することにより良好な治療成績が得られていた。しかし, 1967年に南アフリカで免疫不全症患者からペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *S. pneumoniae*, 以下 PRSP) が検出されて以来³⁾, 徐々にPRSPの報告が増えており, わが国でもすでに1981年に, 小栗らが初めてPRSPの検出を報告している⁴⁾。耳鼻咽喉科領域でも, 1989年に杉

田⁵⁾がPRSPによる難治性中耳炎の報告を行っているが, 最近, PRSPによる難治性, 反復性中耳炎症例の報告が多く見られ⁶⁻¹²⁾, その治療方法, 抗菌薬の使用方法についても検討が行われている。かつて宇野はPRSPによる小児急性中耳炎の検討を行い報告した¹³⁾が, その後も, PRSPによる難治性中耳炎症例の急激な増加をみている。

今回, 当院を受診した小児急性中耳炎症例から検出された *S. pneumoniae* について, 薬剤感受性, 血清型別の検討はもとより, 罹患患者の年齢構成, 年齢別の耐性度, 地区別の耐性度の差異などの疫学的検討, 治療成績についての検討を行ったので, 文献的考察を加え報告する。

I. 材料と方法

1. 対象症例および対象菌株

対象は, 1997年9月から1998年8月までの1年間

に当院で治療を行った小児急性中耳炎症例 284 例で 334 株が分離された。その中には急性中耳炎を反復し、繰り返し *S. pneumoniae* が検出された 50 例が含まれている。性別は男児 151 例 177 株, 女児 133 例 157 株, 年齢は 5 か月から 12 歳 11 か月, 平均 3 歳 7 か月であった (Fig. 1)。

2. 細菌検査の方法

細菌検査は, 外耳道を消毒した後に鼓膜切開を行い, 中耳から得られた貯留液を用いるのを原則としたが, 初診時に外耳道に耳漏の見られた一部の症例では, 外耳道の消毒を行った後に中耳から得られた耳漏を用いて行った。*S. pneumoniae* のスクリーニングは, 岡山医学検査センターにて行った。分離培養は, 血液寒天培地およびチョコレート寒天培地で, 35°C 5% 炭酸ガス培養で 2 日間行い, 検出された *S. pneumoniae* については, 薬剤感受性および MIC 測定を明治製菓中央研究所にて日本化学療法学会標準法¹⁴⁾に従い, 微量液体希釈法を用いて測定した。ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae*, 以下 PISP) および PRSP の定義については, 米国臨床検査標準委員会 (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS) の判定基準に準拠した¹⁵⁾。すなわち, 肺炎球菌の PCG に対する MIC がそれぞれ 0.06 $\mu\text{g}/$

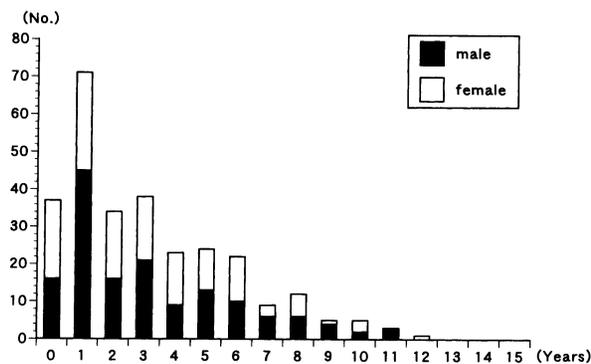


Fig. 1. Age and sex distribution of patients with acute otitis media resulting from *Streptococcus pneumoniae*.

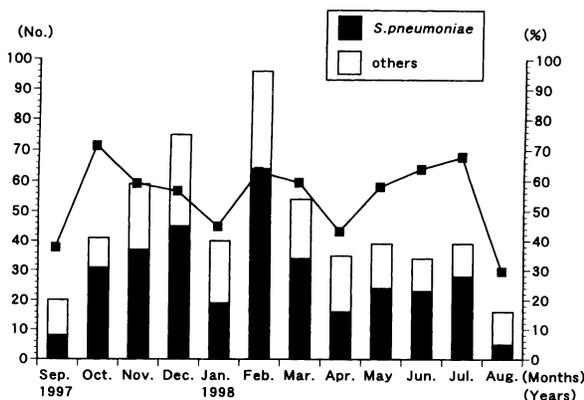


Fig. 2. Monthly distribution of *Streptococcus pneumoniae*.

ml 以下であるものをペニシリン感性肺炎球菌 (penicillin-susceptible *S. pneumoniae*, 以下 PSSP), 0.125 ~ 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のものを PISP, 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のものを PRSP と判定した。また, 薬剤感受性については, 経口抗菌薬のうち代表的な 12 製剤 (benzylpenicillin: 以下 PCG, ampicillin: 以下 ABPC, cefaclor: 以下 CCL, cefditoren pivoxil: 以下 CDTR-PI, cefpodoxime proxetil: 以下 CPDX-PR, ceftam pivoxil: 以下 CFTM-PI, cefixime: 以下 CFIX, cefdinir: 以下 CFDN, erythromycin: 以下 EM, clindamycin: 以下 CLDM, levofloxacin: 以下 LVFX, minocycline: 以下 MINO) について検討を行った。LVFX は小児科領域では適応がないが, 現在もっとも汎用されているニューキノロン系抗菌薬として今回の検討に加えた。

3. 血清型別

一部の菌株 (100 株) においては, 株式会社三菱化学ビーシーエルに依頼し, 型別用血清 (Statens serum institute, Copenhagen) を用いて, 莢膜膨化試験により血清型を決定した¹⁵⁾。

II. 結 果

1. 疫学的検討

今回の検討期間に *S. pneumoniae* は 334 株検出された。これはこの期間に当院で治療し細菌検査を行った小児急性中耳炎 548 エピソード (複数回症例を含む) のうち 60.9% であった (Fig. 2)。月別では 9 月, 1 月, 4 月, 8 月を除き各月の症例の 50% を越える症例から *S. pneumoniae* が検出された。分離検出された *S. pneumoniae* の PCG に対する MIC は Fig. 3 に示すように 0.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満と 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にピークを持つ 2 峰性の分布を示した。内訳は, PSSP は 117 株 (35.0%), PISP は 165 株 (49.4%), PRSP は 52 株 (15.6%) であり, PISP と PRSP をあわせた耐性菌は 217 株 (65.0%) であった。*S. pneumoniae* の検出時期は, 1 月と 8, 9 月の夏期には少なかったが, 全体的には 2 月をピークとする 1 峰性の分布を示した。また, PISP あるいは

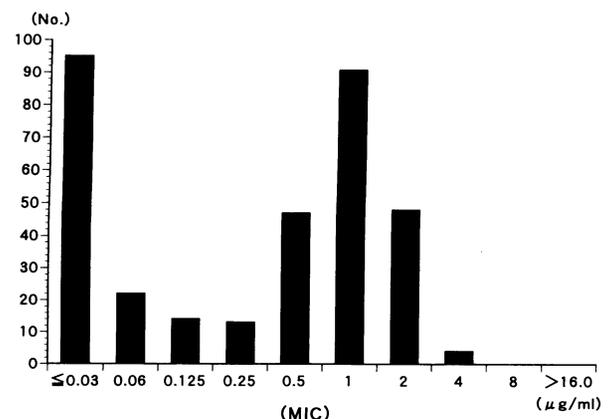


Fig. 3. Distribution of MICs of penicilin G against *Streptococcus pneumoniae* isolated from middle ear effusion.

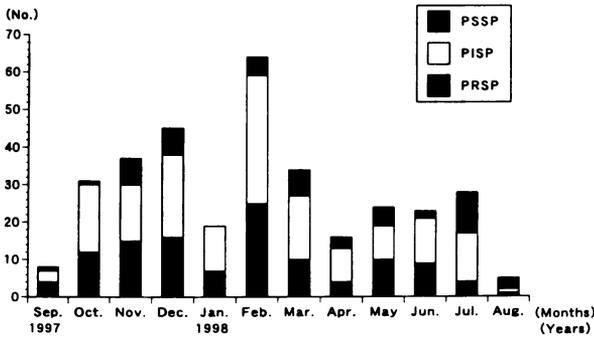
PRSPの割合は9月で半数であったがそれ以外の月ではPSSPを上回っていた (Fig. 4)。

検出された *S. pneumoniae* の耐性度を各年齢ごとに検討してみるとPSSPは3歳から8歳までになだらかなピークを持つカーブを描く分布を示していた。一方、PISP, PRSPはいずれも1歳代にピークを持つ1峰性の分布を示していた。特にPISPは1歳代のピークがPRSPと比較して急峻であった (Fig. 5)。また、今回の検討期間の間に13歳以上の症例からは *S. pneumoniae* を検出しなかった。当院を中心に人の流れ、地理的要因をもとに地区分けをして、各地区ごとの *S. pneumoniae* の耐性化を検討してみると市部ではいずれも耐性化率が65%を越えていたが、郡部ではいずれも50%以下であった (Fig. 6)。

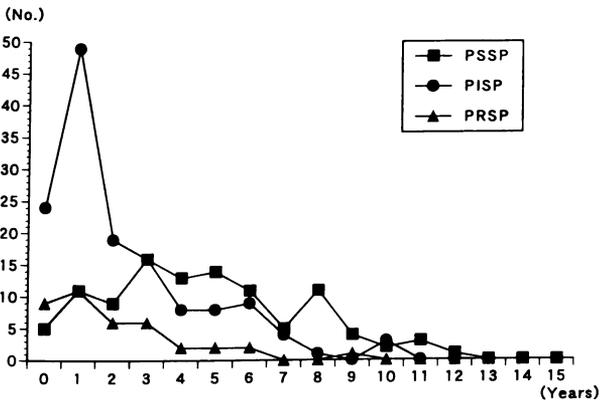
2. 細菌学的検討 (薬剤感受性)

今回検討した *S. pneumoniae* の各種薬剤に対する感受性結果をFig. 7 a, bに示す。Fig. 7 aはβ-ラクタム系抗菌薬に対する薬剤感受性をFig. 7 bはPCGとβ-ラクタム系抗菌薬以外の抗菌薬に対する薬剤感受性を示し

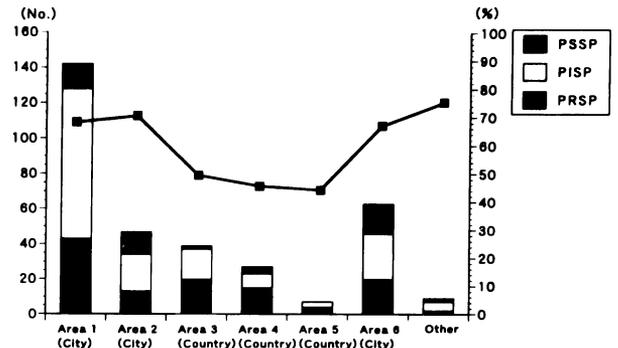
ているが、それぞれの抗菌薬のMICのピークは、PCG: $\leq 0.03 \mu\text{g/ml}$, ABPC: $\leq 0.03 \mu\text{g/ml}$, CDTR-PI: $0.5 \mu\text{g/ml}$, CPDX-PR: $2 \mu\text{g/ml}$, CFTM-PI: $1 \mu\text{g/ml}$, CFIX: $4 \mu\text{g/ml}$, CCL: $>16.0 \mu\text{g/ml}$, CFDN: $4 \mu\text{g/ml}$, EM: $>16.0 \mu\text{g/ml}$, CLDM $\leq 0.125 \mu\text{g/ml}$, LVFX: $1 \mu\text{g/ml}$, MINO: $8 \mu\text{g/ml}$ であった。また、各抗菌薬の抗菌力をMIC₅₀, MIC₉₀で比較検討してみると、MIC₅₀が1 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものは、PCG, CDTR-PI, CFTM-PI, LVFXのみであり、感受性の良好な順にCDTR-PIが0.5 $\mu\text{g/ml}$, PCG, CFTM-PI, LVFXが1 $\mu\text{g/ml}$ で



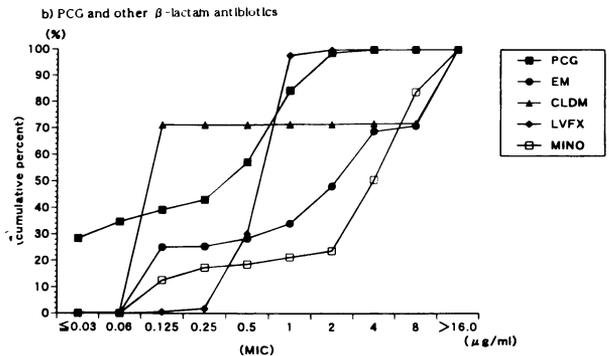
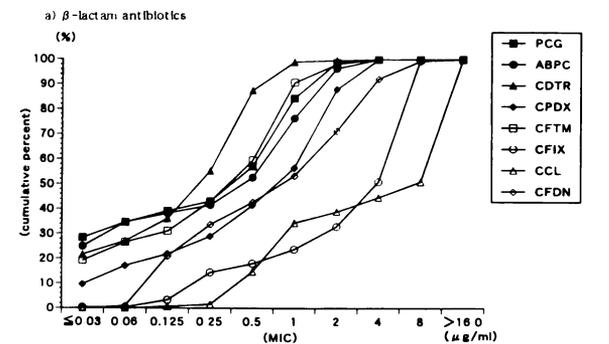
PSSP: penicillin-sensitive *S. pneumoniae*
 PISP: penicillin-insensitive *S. pneumoniae*
 PRSP: penicillin-resistant *S. pneumoniae*
 Fig. 4. Monthly distribution of *Streptococcus pneumoniae*.



PSSP: penicillin-sensitive *S. pneumoniae*
 PISP: penicillin-insensitive *S. pneumoniae*
 PRSP: penicillin-resistant *S. pneumoniae*
 Fig. 5. Age distribution of *Streptococcus pneumoniae* infected patients.



PSSP: penicillin-sensitive *S. pneumoniae*
 PISP: penicillin-insensitive *S. pneumoniae*
 PRSP: penicillin-resistant *S. pneumoniae*
 Fig. 6. Area distribution of *Streptococcus pneumoniae*.



PCG: penicillin-G, ABPC: ampicillin, CCL: cefaclor, CDTR: cefditoren, CPDX: cefpodoxime, CFTM: ceftam, CFIX: cefixime, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, EM: erythromycin, CLDM: clindamycin, LVFX: levofloxacin, MINO: minocycline
 Fig. 7. Antimicrobial susceptibility distribution of *Streptococcus pneumoniae* from acute otitis media patients.

あった。MIC₉₀が1μg/ml以下のものは、CDTR-PI, CFTM-PI, LVFXでいずれも1μg/mlであり、今回検討した経口抗菌薬の中には0.5μg/ml以下の感受性を示したものはなかった (Fig. 7 a, b)。また、MIC₉₀では今回検討した12製剤の抗菌薬のうち4μg/ml以上の耐性を示したものは7製剤であった。累積分布曲線を見るとβ-ラクタム系抗菌薬の中ではCDTR-PIが、比較的急峻な抗菌力の累積分布曲線を示したが、他のβ-ラクタム系抗菌薬は、比較的なだらかな抗菌力の累積分布曲線を示した。一方、CLDMは、約71%の菌株では0.125μg/ml以下と強い抗菌力を示したが、約28%の菌株では16μg/ml以上と高度耐性を示し、その間の中等度の感受性を示した菌株はほとんど認められなかった。また、ニューキノロン系抗菌薬であるLVFXに関しては0.25μg/ml以下の良好な抗菌力を示した菌株はほとんどみられなかったが、95%以上の菌株が0.5, 1.0μg/mlに集中していた (Fig. 7 a, b)。

血清型および型別耐性化状況を Fig. 8 に示す。9種の型と分類不能であるNTがみられた。6型, 19型, 3型, 23型の順に多くみられ、PISP, PRSPがみられたのもこの4種の型のみであった。耐性率は3型で10/12株 (83.3%), 6型で23/31株 (74.2%), 19型で25/29株 (86.2%), 23型で10/11株 (90.9%)といずれも高い耐性率を示した。また、PCGのMICが4μg/mlと耐性を示した株の血清型は6, 19, 23型であった。

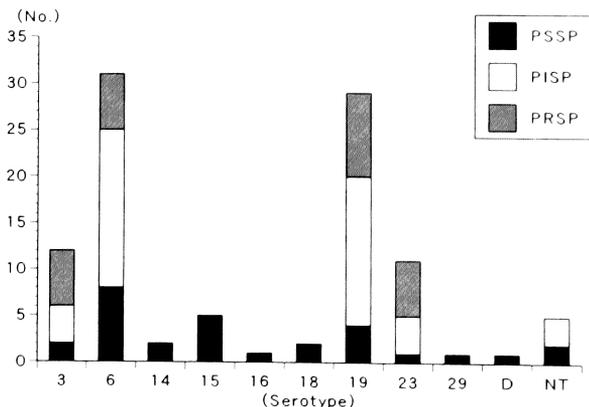
3. 臨床的検討

今回検討した284例を対象に、臨床的検討を行ったが、複数回*S. pneumoniae*が検出された症例では初回に検出された*S. pneumoniae*の感受性結果をもとに治療成績を検討した。治療成績は以前著者が報告した方法¹³⁾で行った。すなわち、(1) 1回の鼓膜切開と抗菌薬

投与で治療した症例 (A群) (excellent), (2) 2回の鼓膜切開と抗菌薬投与で治療した症例 (B群) (good), (3) 反復性中耳炎に移行し鼓膜換気チューブ留置術を施行した症例 (C群) (moderate), (4) 鼓膜換気チューブ留置術を施行するも留置後も耳漏が反復した症例 (D群) (poor), (5) 追跡ができなかった症例 (E群) (unable to assess) に分けて検討を行った。今回はE群に属する症例はなかった。また、今回検討した症例の中には、反復性中耳炎というより滲出性中耳炎に近い状態となり鼓膜換気チューブ留置術を施行した症例もみられたが、この症例もC群に分類した。今回の治療成績をTable 1に示す。初回にPSSPが検出された106例中、A群は77例 (72.7%), B群は10例 (9.4%), C群は16例 (15.1%), D群は3例 (2.8%)であった。PSSPが検出されながらC群, D群となった症例を検討してみるとC群の16例中5例では、その後急性中耳炎の反復があり、2回目に検出された*S. pneumoniae*はいずれもPISPであった。残りの11例では滲出性中耳炎に移行しその結果として鼓膜換気チューブ留置術を施行した。D群となった3例は、その後急性中耳炎を反復し2回目に検出された*S. pneumoniae*はいずれもPISPであった。初回にPISPが検出された139例中、A群は94例 (67.2%), B群は21例 (15.0%), C群は15例 (10.7%), D群は9例 (7.1%)であった。初回にPRSPが検出された39例中、A群は20例 (51.2%), B群は9例 (23.1%), C群は4例 (10.3%), D群は6例 (15.4%)であった。上記のごとく初回に*S. pneumoniae*が検出された症例のうち、耐性度の高い症例の中にC群, D群となる症例が多くみられた。

III. 考 察

*S. pneumoniae*は呼吸器感染症の起炎菌としてもっとも重要であるとされているが、従来はペニシリンに対する感受性が高く、ペニシリン製剤の投与にて良好な治療成績を得ることができていた。しかしながら、最近では、多剤耐性*S. pneumoniae*が報告されるようになってきている¹⁷⁾。1980年代にはPISPおよびPRSPによる難治例の症例報告がほとんどであったが、1990年代にな



PSSP: penicillin-sensitive *S. pneumoniae*
 PISP: penicillin-insensitive *S. pneumoniae*
 PRSP: penicillin-resistant *S. pneumoniae*

Fig. 8. Resistance rates of isolates classified according to serotype.

Table 1. Clinical summary of acute otitis media patients

	No. (284)	A	B	C	D
PSSP	106	77 (72.7%)	10 (9.4%)	16 (15.1%)	3 (2.8%)
PISP	139	94 (67.6%)	21 (15.1%)	15 (10.8%)	9 (6.5%)
PRSP	39	20 (51.2%)	9 (23.1%)	4 (10.3%)	6 (15.4%)
Total	284	191 (67.3%)	40 (14.1%)	35 (12.3%)	18 (6.3%)

PSSP: penicillin-sensitive *S. pneumoniae*

PISP: penicillin-insensitive *S. pneumoniae*

PRSP: penicillin-resistant *S. pneumoniae*

A: excellent result, B: good result, C: moderate result, D: poor result

ると耳鼻咽喉科領域でも難治性症例の統計的検討を行った報告がみられるようになってきた⁶⁻¹⁷⁾。今回は、1997年9月から1998年8月までに当院で治療した小児急性中耳炎症例から検出された *S. pneumoniae* について、薬剤感受性を含む細菌学的検討、治療成績などの臨床的検討および年齢、罹患児の住居などの疫学的検討を行った。

1. 細菌学的検討

急性中耳炎は小児が罹患する上気道感染症のうちでもっとも一般的な感染症の1つであり、Teeleら¹⁸⁾は1歳までに60%以上、3歳までに80%以上の小児が最低1回以上の急性中耳炎に罹患するとしている。しかしながら、従来の急性中耳炎と異なり、最近ではPISPおよびPRSPによる難治性、反復性中耳炎症例の報告が見られる⁶⁻¹⁹⁾。また、工藤ら¹¹⁾が、乳幼児におけるPISPやPRSPによる急性中耳炎に続発した急性乳様突起炎症例の検討を報告している。小児急性中耳炎におけるPISPおよびPRSPの検出頻度は、1993年に24%、1996年に36.2%と杉田らが報告している^{2,19)}。また著者は1998年の当院での検出頻度を61.4%と報告した¹⁹⁾が、中耳炎全体の報告として、大沼田ら²⁰⁾は耳漏からの検出率を46.9%と報告し(1994年)、根ヶ山ら²¹⁾は40%のPRSPの検出(1996年)を報告しているごとく、著者の報告¹⁹⁾以外はいずれの報告も、50%以下の検出率であった。しかし、今回の検討では、肺炎球菌334株中PISPが165株(49.4%)、PRSPが52株(15.6%)、合計65.0%とこれまで以上の検出率であり、*S. pneumoniae* のペニシリンに対する耐性化が急速に進行していることがうかがわれた。またPCGに対する感受性を検討してみるとPRSP52株のうちMICが2 μ g/mlのものが48株、4 μ g/mlのものが4株であった。さきの当院における成績の報告では1株であった4 μ g/mlのものが4株と増加しており、耐性株も確実に増加していることがうかがわれ、今後はこのような耐性株の検出頻度がますます高くなることが推測された。

抗菌薬の感受性結果は、従来の報告と比べほぼ同様のものもあった²²⁻²⁴⁾が、耐性化の度合いが一層進行しているものもみられた。特に経口セフェム系抗菌薬ではCCL、CFIX、CFDNの耐性化が著明であり、CPDX-PRは以前の当院の報告¹⁷⁾と比較して約1管耐性化が進んでいた。また、従来PRSPに対しても良好な感受性を示すとされていたCDTR-PIも耐性化が進み、1株だけであったがMICが4 μ g/mlのものがみられた。一方ペニシリン系抗菌薬では従来の報告、以前の当院の報告と比較してもセフェム系抗菌薬ほどの耐性化の進行は認められなかった。このことは現在の小児の上気道感染症、耳鼻咽喉科感染症に対する経口抗菌薬の使用頻度に関係しているものと考えられ、今後、*S. pneumoniae* に対してはこれ以上の耐性化の進行を防ぐという意味でも、よ

り一層の抗菌薬の適正使用が重要であると考えられた。 β -ラクタム系抗菌薬以外では14員環マクロライド系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬の耐性化が著明であった。特に14員環マクロライド系抗菌薬では、構造耐性遺伝子のもとより、誘導耐性遺伝子を持つ菌株が多いことが耐性化の進行に関与しているものといわれている²⁵⁾。すなわちこれらの抗菌薬の耐性機構は β -ラクタム系抗菌薬に対する耐性機構と全く異なった耐性機構であり²⁶⁾、今後はペニシリン耐性肺炎球菌と言うよりも多剤耐性肺炎球菌として検討すべきであると考えられた。実際、末武らは、PRSPの80%が3剤以上の抗菌薬に耐性化を示すと報告しており⁹⁾、今後は、 β -ラクタム系抗菌薬以外の抗菌薬に対する耐性化に注意を要すると考えられた。特にわが国ではマクロライド系抗菌薬に対する耐性化がすすんでいるといわれ、これは、著者¹²⁾や、杉田¹⁰⁾が報告しているごとくわが国で広く用いられている、びまん性汎細気管支炎、慢性副鼻腔炎、滲出性中耳炎に対するマクロライド系抗菌薬の少量長期投与が影響を与えているものと考えられた。今回行った感受性検査の結果からは、セフェム系抗菌薬の中でPISPあるいはPRSPへの第一選択の抗菌薬は、従来言われているようにCDTR-PIと考えられるが^{2,19)}、CFTM-PIもCDTR-PIとほぼ同様の感受性を示した。しかし、CFTM-PIは以前の当院の報告と比べ今回の検討では全体に約1管耐性化が進んでおり、以前ほどの抗菌作用が期待できない菌株もあると考えられた。また、賀来ら²⁴⁾の検討によれば、1995年の時点でPISPおよびPRSPに対するCFTM-PI、CDTR-PIのMIC₉₀はそれぞれ0.78 μ g/ml、0.39 μ g/mlであり、1996年の木村ら²⁷⁾の報告でもMIC₉₀はそれぞれ0.78 μ g/ml、0.39 μ g/mlであった。1998年の当院の検討¹⁹⁾では、MIC₉₀はそれぞれ1 μ g/mlであり、今回は*S. pneumoniae* 全体で検討を行ったが、MIC₉₀はそれぞれ1 μ g/mlであり、検討した対象の菌株がPSSPをも含んでいるにもかかわらず同じMIC₉₀を示していたことは、この1年の間にも耐性化が進んでいることを示していると思われた。また、もっとも良好な感受性を示したCDTR-PIの耳漏中への移行濃度は3mg/kgの食後投与で0.39~0.78 μ g/ml(平均0.58 μ g/ml)であると杉田ら²⁾は報告しているが、今回検討を行ったPISPとPRSPの282株中MICが0.58 μ g/mlを越えていたのは41株(14.5%)と、前回の報告(13.3%)と比較し、PISPとPRSPと判定される*S. pneumoniae* の中で増加していた。以前も報告したように¹⁷⁾、これらの症例では、通常量の投与では除菌することが困難であり、今後はこのような耐性菌に対しては投与量を増量して治療するとともに、 β -ラクタム薬との併用で効果があると言われているFOMとの併用^{28,29)}も検討し、より有効な治療方法の検討が必要であると考えられた。また前回の報告¹⁹⁾と同様、PISPあるいはPRSPの

中に CLDM に対して非常に良好な感受性を示すものが多く、MIC が $0.125 \mu\text{g/ml}$ 以下を示す株が約 70% であった。しかしながら一部の株では非常に高度の耐性化を示すものがあり、CLDM を使用する場合には必ず MIC を測定してから使用すべきであると考えられる。LVFX に対する感受性はすべて MIC が $2.0 \mu\text{g/ml}$ 以下であったが、そのうち、 $0.5 \mu\text{g/ml}$ と $1.0 \mu\text{g/ml}$ に 334 株中 321 株 (96.1%) が集中しており、比較的良好な感受性を示していた。

血清型別では 9 つの型が認められた。特に 3, 6, 19, 23 型を示す菌株が多く、分類不能であった NT を示した菌株を除くと PISP と PRSP はこの 4 つの血清型からのみ検出されていた。これまで耳漏からの検出された肺炎球菌の血清型別に関する検討は少ないが、小栗ら³⁰⁾の報告では、19, 3, 8 型が多いとされており、また、ペニシリン耐性肺炎球菌研究会の全国集計³¹⁾結果では 19, 3, 6, 23, 14 型が多く検出されるものの、他の材料に比べ 3, 14 型の比率が高く、6, 23 型の比率が低いとされている。海外の報告では 1995 年の Butler ら³²⁾の報告によると 19, 14, 6, 23 型の順に多く認められたとされている。また、近年の報告では、山崎ら³³⁾は 19, 23, 6, 14 型が略痰では多いとしており、滝沢ら³⁴⁾は 19, 6, 23, 3 型が多いとしている。また、両宮ら³⁵⁾は、PISP と PRSP では、19, 23, 6, 14 型が多く、PSSP では 3, 19, 6, 15 型が多いとしている。今回のわれわれの検討結果では、6, 19 型の割合が非常に高く、3, 23 型が次いで多く認められたが、8 型の肺炎球菌株は認められなかった。

2. 疫学的検討

今回検討した全症例の年齢分布は、生後 5 か月から 12 歳 11 か月で平均 3 歳 7 か月であり、1 歳代に検出年齢のピークが認められた。また、0 歳代から 3 歳代までの症例が比較的多く、7 歳以上の症例は比較的少なかった。この年齢分布は、今までの報告と類似しており³⁶⁾、やはり低年齢での検出が多く認められた。これを、PSSP, PISP と PRSP 別に検出年齢を検討した結果では、PSSP と比較し、PISP, PRSP では、低年齢にその分布が集中していた。一方、8 歳以上の症例では、PISP と PRSP の症例よりも PSSP が検出される症例数の方が多くみられた。また、1 歳代の症例では約 80% の症例が PISP あるいは PRSP であり、このことは、最近乳幼児の急性中耳炎の難治化、反復性中耳炎症例の増加に関与しているものと考えられた。しかし、なぜ乳幼児に PISP と PRSP の耐性菌の検出頻度が高率なのかということについては今のところはっきりとした証明はなく、今後の検討が必要であると考えられた。

S. pneumoniae の月別の検出率および耐性化率の検討では、9 月、1 月、4 月および 8 月の 4 か月を除き耐性化率が 60% を越えていた。*S. pneumoniae* の検出

の少なかった月を除くと、11 月、12 月、2 月と 3 月では PISP と PRSP の検出率が高率であった。特に 2 月では、検出菌株数も多く、耐性化率も効率であったが、これは、冬季の小児のウイルス性上気道感染症、特にインフルエンザウイルス感染症に関係していることが推測された。すなわち、ウイルス感染症により全身免疫の低下した後の 2 次感染として、あるいは上咽頭の常在菌である *S. pneumoniae* が増殖し、その結果として軽耳管感染により小児の急性中耳炎が引き起こされると考えられた。このことは、小児急性中耳炎において、上咽頭から検出される細菌と中耳貯留液から検出される細菌が一致する³⁷⁾ことから推測される。特に *S. pneumoniae* は気道上皮細胞に発現した PAF 受容体と特異的に結合しこの PAF 受容体の発現が感染、炎症により up-regulate されることから証明されており³⁸⁾、冬季のウイルス感染により PAF 受容体の発現が up-regulate されることにより *S. pneumoniae* の感染が増大するものと考えられた。しかし、その中で PISP と PRSP が高率に検出されるのは、これらの耐性菌の上皮細胞に対する結合性が PSSP と比較して強いのかどうかの証明はまだなく今後はこの点についての詳細な検討が必要であると考えられた。

S. pneumoniae の耐性化についての全国的な検討には、紺野、生方らの報告³⁹⁾がある。この報告によると、近畿、中国、四国、九州の西日本では耐性化率が 40% 以上と高率であり、東日本では関東を除き 15~35% であったとされている。また、高率であった地域のうち四国の耐性化の検討は、根ヶ山らの報告⁴⁰⁾があるが、これによると、徳島県で 50% 以上の耐性化率を示し、香川県、愛媛県が 40% 代、もっとも耐性化率の低い高知県で 30% 代であったとしている。当院のある中国地区の耐性化率の検討は中国インフェクションフォーラムでの二木らの報告⁴⁰⁾がある。これによると、広島県が最も耐性化が進んでおり 61.5%、岡山県が 57.2%、鳥根県、鳥取県が 40% 代、山口県がもっとも耐性化率が低く 10% であったとしている。今回は、当院を中心に、周辺の地区を 6 地区に分け検討したが、耐性化の高率な地区で 72.3%、もっとも耐性化の低い地区で 42.9% であった。特に人口密度の高い市部で耐性化率が高く、人口密度の低い郡部で耐性化率が低かった。このことは、市部では郡部に比べ医療機関が多く、比較的高頻度に抗菌薬が使用され、それにより、*S. pneumoniae* の耐性機序が進むとともに、人口密度が高く、人と人との接触機会が多いため、保育園、幼稚園などで耐性化した *S. pneumoniae* が急速に広がりこのような耐性頻度に差ができたのではないかと考えられた。また、*S. pneumoniae* の耐性化率の高度な地区においては、現在以上の耐性化を防ぐという意味で、今後地区内の医療機関での情報交換を行い、使用する抗菌薬の制限や積極的な細菌

検査と薬剤感受性検査を進めると共に、さらに *S. pneumoniae* に対する抗菌薬の使用法の原則的なガイドライン作成が必要であると考えられる。

3. 臨床的検討

今回検討を行った 284 例の治療成績は、症例全体では、現在のところ治癒したと考えられるもの 231 例 (81.4%)、鼓膜換気チューブの留置で現在のところ寛解していると考えられるもの 35 例 (12.3%)、現在も耳漏の出現を反復しているもの 18 例 (6.3%) であった。これを治療が不成功であると考えられる鼓膜換気チューブの留置後も耳漏の出現を反復している 18 例を *S. pneumoniae* の耐性別にみても、PSSP では 3 例 (2.8%)、PISP では 9 例 (6.5%)、PRSP では 6 例 (15.4%) であった。初回検出菌が PSSP でありながら、この群に属している 3 例は、初回治療後に中耳炎を反復し、2 回目の検出菌はいずれも PISP であった。このような症例のうちには、初回に検出された *S. pneumoniae* が NCCLS の判定基準では PSSP と判定されても、ペニシリン結合蛋白 (Penicillin binding protein, 以下 PBP) の変異している株もあるのではないかと考えられた。特に PBP 2X のみ変異している株は NCCLS の判定基準では PSSP と判定されても、ペニシリン系抗菌薬には感受性を示すものの、セフェム系抗菌薬に耐性を示すことが知られており⁴¹⁾、このような株では、中耳炎を反復し、セフェム系抗菌薬に接するうちに *S. pneumoniae* の耐性化が進み難治性中耳炎に移行するものと考えられた。今後は、薬剤感受性結果と治療成績の間に相違のみられる症例については、PBP の検討も行う必要があると考えられた。また、このような症例では、感染している細菌の薬剤感受性のみでなく宿主の状態に問題がある場合もある。なかでも、最近では免疫グロブリン、特に細菌感染に関与する IgG₂ が低値であったり、欠損している場合もあり⁴²⁾、今後はこのような宿主状態も考慮に入れて小児急性中耳炎の治療を行う必要があると考えられた。反復性中耳炎に対する鼓膜換気チューブ留置術については議論のあるところである⁴³⁻⁴⁶⁾が、最近では、この治療を行う施設も徐々に増加してきている。当院では以前から、反復性中耳炎や鼓膜切開を短期間に繰り返し施行しなければならないような症例に対しては、積極的に鼓膜換気チューブ留置術を行っている。鼓膜換気チューブ留置術を施行した場合、留置中はまだ治療中であると考えべきであるが、中耳炎の反復状態から解放されるという点では一応寛解状態としてよいと考えている。しかし、細菌感染の治療という点からは、PISP、PRSP が除菌されにくいと言われる上咽頭からの細菌培養を行い、治癒したのか寛解状態であるのかの検討が必要であると考えられる。しかし、今回鼓膜換気チューブ留置術を施行しても耳漏の反復を示す症例が 18 例 (6.3%) 認められた。その内鼓膜換気チューブ留置

術後も PISP あるいは PRSP を検出した症例は 13 例あった。これらの症例に対しては、経口抗菌薬の使用のみでなく、現在 PISP あるいは PRSP にもっとも感受性が良好である注射用抗菌薬である PAMP の使用も積極的に考慮する必要があると考えられた。また、鼓膜換気チューブ留置術を施行した症例の鼓膜換気チューブの抜去の時期については、抜去後に急性中耳炎を再発する可能性もあることから、上咽頭からの細菌培養を行いこの部位からの *S. pneumoniae* の完全な除去を確認した後に行うべきであると考えられた。

文 献

- 1) 杉田麟也, 市川銀一郎, 後藤重雄, 他: 急性化膿性中耳炎の起炎菌。日耳鼻 82: 568~573, 1979
- 2) 杉田麟也, 出口浩一, 木村 繁, 他: PC 低感受性肺炎球菌による小児急性中耳炎に対する Cefditoren pivoxil 粒剤の臨床効果と細菌学的検討。Jap J Antibiotics 49: 386~398, 1996
- 3) Hansman D, & Bullen M M: A resistant pneumococcus. Lancet 2: 264~265, 1967
- 4) 小栗豊子, 小酒井望: 臨床材料から分離した肺炎球菌の血清型別と抗生物質感受性。Jap J Antibiotics 34: 95~105, 1981
- 5) 杉田麟也: ペニシリン中等度耐性肺炎球菌による難治性急性中耳炎の治療経験。感染症 19: 241~243, 1989
- 6) 杉田麟也, 深本克彦, 小栗豊子, 他: 1才未満の難治性急性中耳炎。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 8: 58~63, 1990
- 7) 杉田麟也, 出口浩一, 藤巻 豊, 他: 急性中耳炎の原因菌—ペニシリン低感受性肺炎球菌と反復性中耳炎の関係—。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 12: 79~84, 1994
- 8) 杉田麟也: 耳鼻咽喉科感染症におけるペニシリン低感受性肺炎球菌の問題点。臨床と微生物 22: 193~202, 1995
- 9) 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—現況と対策—。JOHNS 13: 1147~1151, 1997
- 10) 杉田麟也: 中耳炎・副鼻腔炎。化学療法の領域 14: 1365~1374, 1998
- 11) 工藤典代, 笹村佳美: 乳幼児の急性乳様突起炎の臨床的検討。日耳鼻 101: 1075~1081, 1998
- 12) 遠藤廣子, 末武光子, 入間田美保子: 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。日本化学療法学会雑誌 47: 30~34, 1999
- 13) 宇野芳史: Penicillin 耐性肺炎球菌による小児急性中耳炎の臨床的, 細菌学的検討。日本化学療法学会雑誌 46: 396~403, 1998
- 14) 微量液体希釈法による MIC 測定法—日本化学療法学会標準法。Chemotherapy 38: 103~105, 1990
- 15) National Committee for Clinical Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 3rd Ed, Approved standards, NCCLS, Villanova, 1993
- 16) 小栗豊子: 細菌の型別法: 肺炎球菌。検査と技術 14: 33~37, 1986
- 17) Jacobs M R, Koornhof H J, Robins-Browne R M, et al: Emergence of multiply resistant pneumococci. N Engl J Med 299: 735~740, 1978

- 18) Teele D W, Klein J O, Rosner B: 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
- 19) 杉田麟也, 出口浩一, 藤巻 豊, 他: 小児急性化膿性中耳炎に対する Sultamicillin 細粒の臨床効果と細菌学的検討. *Chemotherapy* 41: 1018~1026, 1993
- 20) 大沼田あや子, 坂本 裕, 都築 達, 他: 鼻腔, 中耳腔から検出されたペニシリン中等度耐性肺炎球菌についての検討. *日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌* 12: 15~19, 1994
- 21) 根ヶ山清, 高嶋千恵: 四国地区におけるペニシリン耐性肺炎球菌の検出状況. *日本臨床微生物学雑誌* 6: 12~17, 1996
- 22) 小栗豊子, 三澤成毅, 猪狩 淳: 臨床材料から分離した肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) に対する経口 β -ラクタム系薬の抗菌力について. *日本化学療法学会雑誌* 43: 531~538, 1995
- 23) 松島敏春, 二木芳人, 渡辺信介: PRSP 感染症. *化学療法の領域* 13 (S-1): 29~35, 1997
- 24) 賀来満夫, 嶋田甚五郎: 経口用 β -ラクタム薬の呼吸器感染症由来の主要起炎菌に対する抗菌力およびブレイクポイント MIC の観点からみた有用性の比較検討. *基礎と臨床* 31: 3051~3064, 1997
- 25) 村木智子, 五十嵐厚美, 旭 泰子, 他: 肺炎球菌におけるマクロライド系薬耐性をコードする *ermAM* と *mefE* 遺伝子について. *日本化学療法学会雑誌* 46 (S-A): 135, 1998
- 26) 田村 淳, 清水博之, 井上松久: 肺炎球菌の薬剤耐性機構. *化学療法の領域* 10: 625~631, 1994
- 27) 木村美司, 吉田 勇, 東山伊佐夫, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベランス。—その 1 1996 年度分離グラム陽性球菌について—。 *日本化学療法学会雑誌* 46: 324~342, 1998
- 28) Kikuchi K, Totsuka K, Shimizu K, et al.: Effects of Combination of Benzpenicillin and Fosfomycin on Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Microbial Drug Resistance* 1: 185~189, 1995
- 29) Barakett V, Lesage D, Delisle F, et al.: Synergy of cefotaxime and fosfomycin against penicillin-resistant pneumococci. *J Antimicrob Chemother* 31: 105~109, 1993
- 30) 小栗豊子, 小酒井望: 臨床材料から分離した肺炎球菌の型別と抗生物質感受性. *Jap J Antibiotics* 49: 95~101, 1981
- 31) Ubukata K, Asahi Y, Okuzumi K, et al.: Incidence of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Japan, 1993-1995. *J Infect Chemother* 1: 177~184, 1996
- 32) Butler J C, Breiman R F, Lipman H B, et al.: Serotype Distribution of *Streptococcus pneumoniae* Infections among Preschool Children in the United States, 1978-1994: Implications for Development of a Conjugate Vaccine. *JID* 171: 885~889, 1995
- 33) 山崎整児, 杉本勇二, 松本行雄: ペニシリン耐性肺炎球菌の疫学的検討. *感染症誌* 72: 475~481, 1998
- 34) 滝沢敬夫, 穴戸春美, 五十嵐知文, 他: 呼吸器感染症を中心とした臨床分離ペニシリン耐性肺炎球菌に関する臨床細菌学的研究. *感染と抗菌薬* 1: 194~201, 1998
- 35) 兩宮一彦, 井上 豊, 嶋田直美, 他: 臨床検査材料における肺炎球菌の検出状況と薬剤感受性および血清型. *感染症誌* 72: 1163~1170, 1998
- 36) 杉田麟也, 出口浩一, 藤巻 豊, 他: 小児急性化膿性中耳炎に対する Sultamicillin 細粒の臨床効果と細菌学的検討. *Chemotherapy* 41: 1018~1026, 1993
- 37) 杉田麟也, 市川銀一郎, 後藤重雄, 他: 急性化膿性中耳炎における中耳と上咽頭の細菌の関係. *日耳鼻* 82: 751~757, 1979
- 38) Cundell D R, Gerard N P, Derard C, et al.: *Streptococcus pneumoniae* anchor to activated human cells by the receptor for platelet-activating factor. *Nature* 377: 435~438, 1995
- 39) ペニシリン耐性肺炎球菌研究会: 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
- 40) 二木芳人, 松島敏春, 副島林造, 他: 中国地区におけるペニシリン耐性肺炎球菌の分離状況と薬剤感受性成績. 第十四回中国地区インフェクションフォーラム抄録集, 31~37, 1998
- 41) 生方公子: β -ラクタム系薬とマクロライド系薬耐性機構. 改訂ペニシリン耐性肺炎球菌 (紺野昌俊, 生方公子), p 97~116, 協同企画通信, 東京, 1999
- 42) 末武光子, 大山健二, 入間田美保子, 他: 免疫グロブリン製剤による乳幼児反復性中耳炎の治療. *Otol Jpn* 5: 132~137, 1995
- 43) Samuel J, Rosen G, Vered Y: Use of middle ear ventilation tubes in recurrent acute otitis media. *J laryngol Otol* 93: 979~981, 1979
- 44) Gebhart D E: Tympanostomy tubes in the otitis media prone child. *The laryngoscope* 91: 849~866, 1981
- 45) Gonzalez C, Arnold J E, Erhardt J B, et al.: Prevention of recurrent acute otitis media: Chemoprophylaxis versus tympanostomy tubes. *Laryngoscope* 96: 1330~1334, 1986
- 46) 浜崎 潤, 中山紀男: 反復性急性化を伴う乳幼児滲出性中耳炎の治療. *Otol Jpn* 6: 273, 1996

Clinical, epidemiological, and bacteriological study on pneumococcal acute otitis media in infants and children

Yoshihumi Uno¹⁾, Shinsuke Watanabe²⁾, Yoshihito Niki²⁾,
and Toshiharu Matsushima²⁾

¹⁾UNO ENT Clinic, 3702-4 Tomihara, Okayama, Japan

²⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

Clinical and bacteriological studies were performed in infants and children with acute purulent otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* between September 1997 and August 1998. A total of 334 strains were isolated from 284 patients. Benzylpenicillin-sensitive *S. pneumoniae* accounted for 35.0%, benzylpenicillin-insensitive *S. pneumoniae* for 49.5%, and benzylpenicillin-resistant *S. pneumoniae* for 15.6%. The most frequently isolated strains were benzylpenicillin-insensitive and resistant *S. pneumoniae* especially in children aged 3 years and under. Ages ranged from 5 months to 12 years 11 months, and the average age was 3 years 7 months. The rate of resistant *S. pneumoniae* was higher in the city than in the country. The resistant strains consisted of serotypes 23 (90.9%), 19 (86.2%), 3 (83.3%), and 6 (74.2%). High resistance (MIC, $\geq 4.0 \mu\text{g/ml}$) to benzylpenicillin was recognized in 6, 19, 23 types. The MIC₉₀ of the oral β -lactam antibiotics showed that cefditoren pivoxil had the strongest effect (MIC₉₀: $0.5 \mu\text{g/ml}$) against *S. pneumoniae*. The MIC₉₀ of oral β -lactam antibiotics revealed that benzylpenicillin, cefditoren pivoxil, and cefteram pivoxil all had the same effect (MIC₉₀: $1.0 \mu\text{g/ml}$) on *S. pneumoniae*. Clindamycin showed the strongest antimicrobiological effect, on some strains of *S. pneumoniae* (71.3%), however, other strains (28.1%) were resistant to clindamycin (MIC: over $16.0 \mu\text{g/ml}$). Effective clinical treatment was achieved in 81.4% of the patients with a combination of oral antibiotics and operative treatment (myringotomy), however, special operative treatment (insertion of a tympanotomy tube) was necessary or ear discharge persisted in 18.4% of the patients. In conclusion, we wish to emphasize that it is important to prepare guidelines for the antimicrobiological treatment of *S. pneumoniae*.