

【原著・臨床】

小児急性中耳炎症例より検出された *Haemophilus influenzae* の
細菌学的, 疫学的, 臨床的検討

宇野 芳史

宇野耳鼻咽喉科クリニック*

(平成 13 年 1 月 25 日受付・平成 13 年 4 月 16 日受理)

1998 年 12 月から 2000 年 6 月までに当院を受診した *Haemophilus influenzae* 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, 現在生じている問題点について検討した。今回の検討期間中, *H. influenzae* は 282 例から 309 株検出され, 内訳はアンピシリン感受性インフルエンザ菌が 179 株 (57.9%), β -ラクタマーゼ産生インフルエンザ菌が 46 株 (14.9%), 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-negative ampicillin-resistant *H. influenzae*, 以下 BLNAR) が 84 株 (27.2%) であった。年齢は生後 3 か月から 180 か月まで (平均 45.3 か月) であり, 性別は男児 138 例, 女児 144 例であった。検出月別では 8, 9 月の夏期には少なく, 冬期には多いという分布を示していた。各年齢ごとの検討では, β -ラクタマーゼ産生株は, 1 歳代と 7 歳代にピークをもつ 2 峰性の分布を, BLNAR は, 1 歳代と 4 歳代にピークをもつ 2 峰性の分布を, ABPC 感受性株は, 1 歳代と 5 歳代にピークをもつ 2 峰性の分布を示していたが, その間の年齢にも, かなりの頻度で分布していた。*H. influenzae* の治療において, 第一選択とすべき経口抗菌薬は cefditoren pivoxil と考えられた。また, cefpodoxime proxetil も比較的良好な感受性を示したが, MIC が 4.0 μ g/mL 以上の株もあり, 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 88.0% で, 12.0% 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アンピシリン感受性インフルエンザ菌が検出された症例でも, その後 β -ラクタマーゼ産生インフルエンザ菌や BLNAR 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。

Key words: *Haemophilus influenzae*, antimicrobial susceptibility, acute otitis media in children, clinical efficacy, β -lactamase-negative ampicillin-resistant

Haemophilus influenzae は, 上気道の常在菌のひとつであるが, *Sterptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* とともに, 小児科領域では化膿性髄膜炎などの重篤な感染症の起炎菌となるばかりでなく, 慢性および急性の呼吸器感染症の起炎菌として重視されている¹⁻⁴⁾。一方, 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⁵⁾。

H. influenzae の耐性機構は, 従来 β -ラクタマーゼ産生によるものであった⁶⁻¹⁰⁾が, 最近それとは別の耐性機構をもつ 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-negative ampicillin-resistant *H. influenzae*, 以下 BLNAR) の分離検出頻度の増加がいわれられている¹¹⁻¹⁴⁾。

最近, ペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin resistant *S. pneumoniae*, 以下 PRSP) による, 小児急性中耳炎の難治化, 反復化がいわれ¹⁵⁻²²⁾, 著者も当院での分離頻度および治療成績について報告してきた^{23,24)}。しかしながら, *H. influenzae* のこのような耐性化に伴い, *H. influenzae* による小児急性中耳炎の難治化, 反復化もいわれてきている⁵⁾。

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 *H. influenzae* について, 薬剤感受性などの細菌学的検討, 罹患患者の年齢構成, 年齢別の耐性度などの疫学的検討および治療成績についての検討を行ったので報告する。

I. 材料と方法

1. 対象症例および対象菌株

対象は, 1998 年 12 月から 2000 年 6 月までの 1 年 7 か月間に当院で治療を行った小児急性中耳炎症例のうちインフルエンザ菌が検出された 282 例で, 309 株が分離された。そのなかには急性中耳炎を反復し, 繰り返し *H. influenzae* が検出された 27 例が含まれている。年齢は生後 3 か月から 180 か月, 平均 45.3 か月である。性別は, 男児 138 例, 女児 144 例であった (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。*H. influenzae* 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 *H. influenzae* 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に従い、微量液体希釈法²⁰⁾を用いて測定した。BLNAR の定義については、「肺炎球菌等による市中感染症」研究会の判定基準²⁰⁾に準拠した。すなわち、*H. influenzae* のうち β -ラクタマーゼを産生せずかつ ampicillin に対する MIC が 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上あるいは cefaclor に対する MIC が 16.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であるものを BLNAR 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 10 剤 (benzylpenicillin: 以下 PCG, ampicillin: 以下 ABPC, cefaclor: 以下 CCL, cefditoren: 以下 CDTR, cefpodoxime: 以下 CPDX, 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. β -ラクタマーゼ産生能

分離された *H. influenzae* の β -ラクタマーゼ産生能

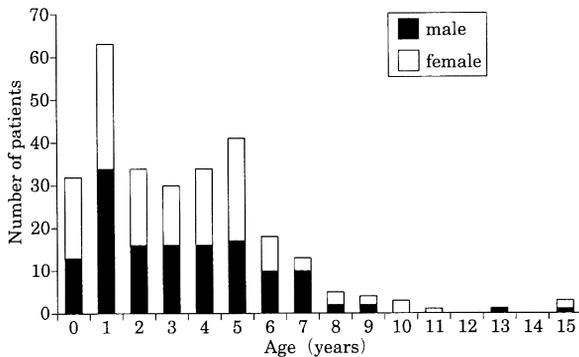


Fig. 1. Age and gender distribution of patients with *Haemophilus influenzae*-induced acute otitis media.

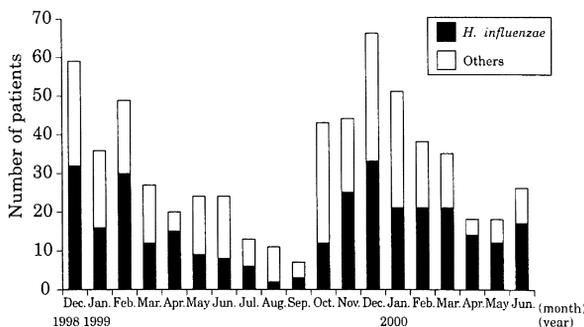


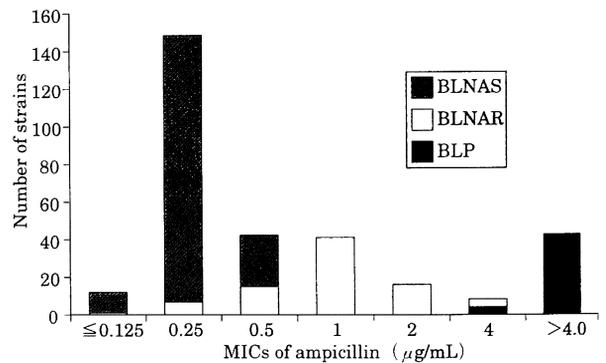
Fig. 2. Monthly distribution of *Haemophilus influenzae*.

は、benzylpenicillin (PCG) と cefazolin (CEZ) を基質とした acidimetry disc method (β -チェック, 株式会社日本生物材料センター) と、nitrocefin を基質とした chromogenic disc method (セフィナーゼ, Becton Dickinson Microbiology Systems) を用いた。

II. 結 果

1. 疫学的検討

今回の検討期間に、*H. influenzae* は 282 例からのべ 309 株検出された。これは、この期間に当院で治療した小児急性中耳炎症例 609 エピソード (複数回治療した症例を含む) のうち 46.3% であった (Fig. 2)。月別では、夏期を除き、各月の症例の約 50% 前後の症例から *H. influenzae* が検出された。今回分離された *H. influenzae* の ABPC に対する MIC は、Fig. 3 に示すように 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と 4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上にピークをもつ 2 峰性の分布を示した。CCL に対する MIC は、Fig. 4 に示すように 8.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と 16.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上にピークをもつ 2 峰性の分布を示した。以上の分布および、 β -ラクタマーゼの産生の有無から検討したところ、ABPC 感受性株 179 株 (57.9%), BLNAR 84 株 (27.2%), β -ラクタマーゼ産生株 46 株 (14.9%) であった。*H. influenzae* の検出時期は、8、9月の夏期には少なく、



BLNAS: β -lactamase-negative ampicillin-sensitive *Haemophilus influenzae*
 BLNAR: β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
 BLP: β -lactamase-positive *Haemophilus influenzae*

Fig. 3. Distribution of MICs of ampicillin against *Haemophilus influenzae* isolated from middle ear effusion.

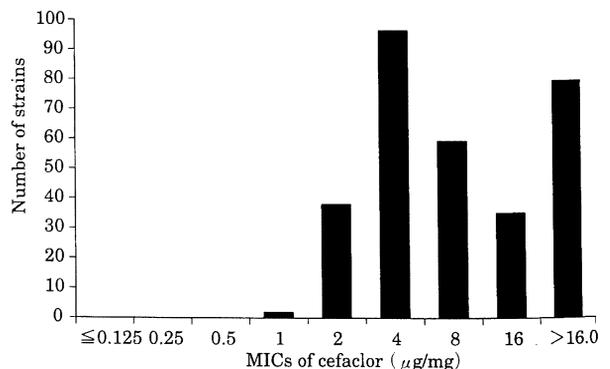


Fig. 4. Distribution of MICs of cefaclor against *Haemophilus influenzae* isolated from middle ear effusion.

冬期に多いという分布を示していた。また、BLNAR と β -ラクタマーゼ産生株の耐性株は、各月の *H. influenzae* 全体の0% から75% を占めており、季節により占める割合の変動が認められた (Fig. 5)。

検出された *H. influenzae* の耐性を各年齢ごとに検討してみると、 β -ラクタマーゼ産生株は、1歳代と7歳代にピークをもつ2峰性の分布を示していた。BLNAR は、1歳代と4歳代にピークをもつ2峰性の分布を示していたが、 β -ラクタマーゼ産生株と比べると、その分布曲線は急峻であった。ABPC感受性株は、1歳代と5歳代にピークをもつ2峰性の分布を示していたが、その間の年齢にも、かなりの頻度で分布していた (Fig. 6)。

2. 細菌学的検討 (薬剤感受性)

今回検討した *H. influenzae* に対する各種薬剤に対する感受性結果を示す。まず、今回検討した10製剤のうち、BLNARの判定に用いたABPC、CCLおよび現在市販されている経口抗菌薬のうち小児用製剤がありかつ *H. influenzae* に対する感受性をもっともよいとされているCDTRについて感受性分布を示す。まずABPC

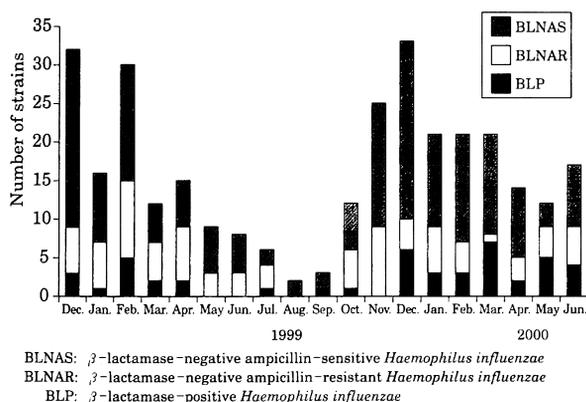


Fig. 5. Monthly distribution of *Haemophilus influenzae*.

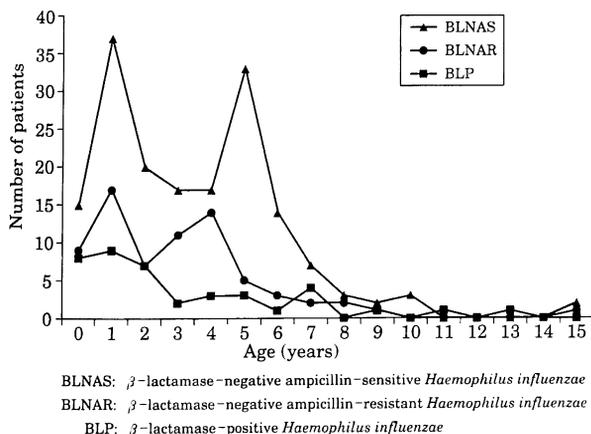


Fig. 6. Age distribution of *Haemophilus influenzae* patients.

は、ABPC感受性株は、全株0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下のところに、またBLNARは、0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下から4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の間に広く分布していた。 β -ラクタマーゼ産生株は、4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に分布していたが、大半は、4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えるところに分布していた (Fig. 3)。次にCCLについてであるが、全株とも1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に分布していた。ABPC感受性株は1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から8.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の間に分布していた。BLNARは4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上のところに、 β -ラクタマーゼ産生株は2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上のところに分布していた (Fig. 7)。次にCDTRについてであるが、全株とも0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下のところに分布していた。ABPC感受性株は0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下のところに分布していた。BLNARと β -ラクタマーゼ産生株は、いずれも0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下から0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の間に分かれて分布しており、もっとも感受性の良い株と悪い株の間には4管の違いが見られた (Fig. 8)。

次に、今回検討した経口抗菌薬10製剤のMICの分布をTable 1に示す。各抗菌薬の抗菌力をMIC₈₀、MIC₉₀で比較検討してみると、MIC₈₀が1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下のもの

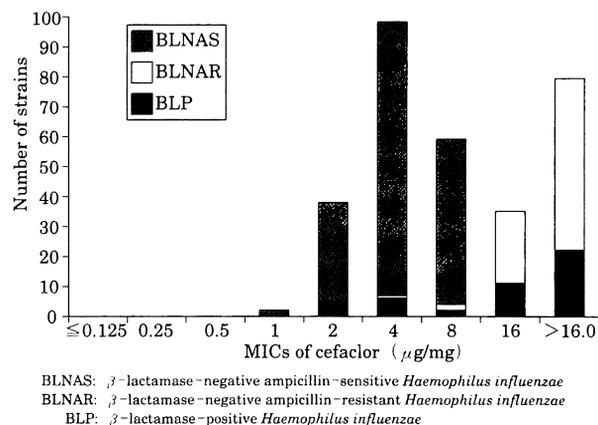


Fig. 7. Distribution of MICs of cefaclor against *Haemophilus influenzae* isolated from middle ear effusion.

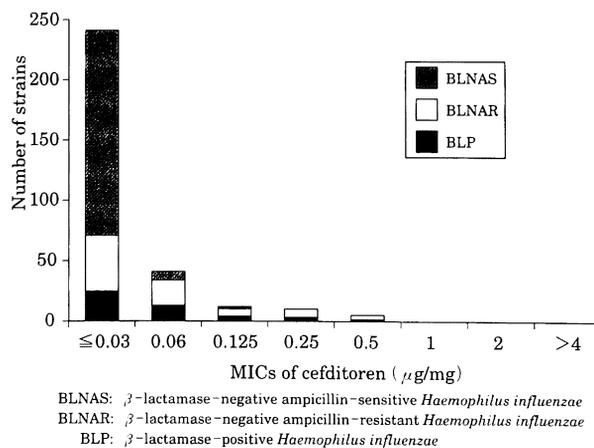


Fig. 8. Distribution of MICs of cefditoren against *Haemophilus influenzae* isolated from middle ear effusion.

は、CDTR, CPDX, LVFX, MINOであり、感受性の良好な順にCDTRが0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$, LVFXが0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下、CPDXとMINOが0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。MIC₉₀が1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下のものは、CDTR, CPDX, LVFX, MINOで、CPDXとMINOが0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と1管右方移動している以外はいずれもMIC₉₀と同じMICを示した。(Table 1)。また、MIC₉₀では今回検討した10製剤の抗菌薬のうち4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の耐性を示したものは6製剤であった。

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*H. influenzae*が検出された症例では初回に検出された*H. influenzae*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²³⁾で行った。すなわち、①1回の鼓膜切開と抗菌薬投与で治癒した症例(A群)(Excellent)、②2回の鼓膜切開と抗菌薬投与で治癒した症例(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なかには、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 2に示す。初回にABPC感受性株が検出された170例中、A群は146例(85.9%)、B群は7例(4.1%)、C群は14例(8.2%)、D群は3例(1.8%)であった。ABPC感受性株が検出されながらC群、D群となった症例を検討してみるとC群の14例中8例では、2回目に検出された*H. influenzae*はBLNARであり、残りのうち4例では2

回目に検出された*H. influenzae*は β -ラクタマーゼ産生株、2例では2回目に検出された*H. influenzae*はABPC感受性株であった。いずれの症例も反復性中耳炎あるいは滲出性中耳炎に移行し、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*H. influenzae*はいずれもBLNARであった。初回にBLNARが検出された72例中、A群は57例(79.1%)、B群は1例(1.4%)、C群は13例(18.1%)、D群は9例(1.4%)であった。初回に β -ラクタマーゼ産生株が検出された40例中、A群は35例(87.5%)、B群は2例(5.0%)、C群は3例(7.5%)、D群は見られなかった。初回にBLNARおよび β -ラクタマーゼ産生株が検出された症例で、C群、D群になった症例では、2回目以降に検出された*H. influenzae*はいずれもBLNARであった。

III. 考 察

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ひとつであり、Teeler²⁷⁾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PRSPによる難治性、反復性中耳炎症例の報告が見られる¹⁵⁻²⁴⁾。一方、BLNARの出現に伴い、小児の上気道感染症の起炎菌として*S. pneumoniae*と共に重要な起炎菌とされている*H. influenzae*による難治性、反復性中耳炎の報告も見られるようになってきた。*H. influenzae*の薬剤耐性は、1974年のABPC耐性*H. influenzae*感染症の報告によるものが最初である⁶⁾が、これは、 β -ラクタマーゼ産生による薬剤の不活性化による耐性機構であった。その後、1980年にBLNARによる髄膜炎症例が報告された¹²⁾。これは、ペニシリン結合タンパク遺伝子の

Table 1. Antimicrobial susceptibility of 309 *Haemophilus influenzae* isolated from middle ear effusion

	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)												MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₉₀	
	≤ 0.03	0.06	≤ 0.125	0.125	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	>4.0	8.0	16.0				>16.0
PCG					31	121	52	15	37	53				1.0	4.0	> 4.0
ABPC				12	148	42	41	16	8	42				0.52	2.0	> 4.0
CCL							2	38	98		59	35	79	8.0	>16.0	>16.0
CDTR	241	41		12	10	5								≤ 0.03	0.06	0.06
CPDX	6	104		93	50	26	12	13	4	1				0.125	0.25	0.5
CFDN			1		86	102	40	31	27		10	2		0.5	2.0	4.0
EM						1	3	33	173		96	3		4.0	8.0	8.0
CLDM							2	6	64		129	80	28	8.0	16.0	16.0
LVFX			304		3	1	1							≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125
MINO			141		126	28	8	1	5					0.25	0.25	0.5

PCG: benzylpenicillin, ABPC: ampicillin, CCL: cefaclor, CDTR: cefditoren, CPDX: cefpodoxime, CFDN: cefdinir, EM: erythromycin, CLDM: clindamycin, LVFX: levofloxacin, MINO: minocycline

Table 2. Clinical summary of acute otitis media patients

	A	B	C	D	Total
BLNAS	146 (85.9%)	7 (4.1%)	14 (8.2%)	3 (1.8%)	170
BLNAR	57 (79.1%)	1 (1.4%)	13 (18.1%)	1 (1.4%)	72
BLP	35 (87.5%)	2 (5.0%)	3 (7.5%)	0 (0%)	40
Total	238	10	30	4	282

BLNAS: β -lactamase-negative ampicillin-sensitive *Haemophilus influenzae*

BLNAR: β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*

BLP: β -lactamase-positive *Haemophilus influenzae*

A: Excellent results, B: Good results, C: Moderate results, D: Poor results

変異による耐性機構であったが、ペニシリン結合タンパクの3a, 3bの薬剤親和性が低下することに起因するものである^{28,29}。従来、この2番目の耐性機構による*H. influenzae*の検出頻度は低いと考えられてきた³⁰。現在まで、耳鼻咽喉科領域におけるPRSPの検出頻度の報告は多く認められる。しかしながら、*H. influenzae*の耐性菌の検出頻度についての耳鼻咽喉科領域からの詳細な検討および報告は見られない。今回の検討では、*H. influenzae* 309株中、 β -ラクタマーゼ産生株46株(14.9%)、BLNAR 84株(27.2%)であった。 β -ラクタマーゼ産生株の最近のわが国での報告は10~25%といわれており、また、最近の報告では、渡邊ら³¹が13.5%、小栗ら¹¹が14.7%であったとしている。今回の当院での検討では、14.9%といままでの報告とほぼ同様の結果であった。BLNARの検出頻度は、海外では1~3%といわれているが、最近まで、わが国では、その検出頻度は比較的少ないとされてきた。しかし、1998年に森川ら³²がわが国ではじめてのBLNARによる化膿性髄膜炎症例を報告しており、また同時に、BLNARの検出頻度は、1993年で15%、1996年で29%であったと報告している。また、最近の報告では、NCCLの基準³³にしたがったものであるが、渡邊ら³¹が2.2%、小栗ら¹¹が5.1%であったとしている。今回の当院での検討、森川らの報告と比較すると、BLNARの検出頻度については、かなりの差が認められる。これは、BLNARの判定を、NCCLの判定基準³³に従い、ABPCに対する感受性が2.0 μ g/mL以上の*H. influenzae*をBLNARとするか、ペニシリン結合タンパクの変異に従い、ABPCに対する感受性が1.0 μ g/mL以上の*H. influenzae*をBLNARとするかによる違いであると考えられる。特に今回の当院での検討では、生方ら²⁸が報告しているように、ペニシリン結合タンパクの変異に従い、ABPCに対する感受性が16.0 μ g/mL以上の*H. influenzae*をBLNARと判定したために、検出頻度が他の報告と比較して高くなったものと考えられる。今回の当院の検討成績を、NCCLの基準にしたがって表してみると、BLNARは、21株(6.8%)となり、小栗ら¹¹の報告に近いものとな

る。したがって、今後は、*H. influenzae*の耐性頻度を検討するにあたっては、共通の判定基準を設定する必要があると考えられる。

抗菌薬の感受性結果は、従来の報告とほぼ同様の結果であった^{4,11,32}。ペニシリン系抗菌薬は、MIC₉₀はPCGで4.0 μ g/mL、ABPCで2.0 μ g/mL、MIC₉₀はいずれも4.0 μ g/mLを越えるところにあり、従来の報告と同様、耐性化が進んでいた。セフェム系抗菌薬では、CDTRやCPDXのように、良好な感受性を示すものと、CCLやCFDNのように耐性化が著明なものに2分された。特に、CDTRは、MIC₉₀が0.06 μ g/mLと今回検討した抗菌薬のなかでは、もっとも良好な感受性を示した。この結果は、渡邊ら³¹、小栗ら¹¹、黒崎³⁰の報告と同様であり、 β -ラクタマーゼ産生株、BLNARを含め*H. influenzae*による感染症のうち、特に小児に対する経口抗菌薬では、第一選択薬と考えてよいのではないかと考えられた。キノロン系抗菌薬は今回はLVFXのみ検討を行ったが、今回検討を行った*H. influenzae*では、もっとも耐性が進んでいた株は1.0 μ g/mLであり、渡邊ら³¹が報告しているようなキノロン耐性の*H. influenzae*は認められなかった。しかし、今後は、キノロン系抗菌薬の適応のない小児症例からも、キノロン耐性の*H. influenzae*が検出される可能性もあり、十分な注意を要すると思われる。

2. 疫学的検討

今回検討した全症例の年齢分布は、生後3か月から15歳で平均3歳9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5歳代までの症例が比較的多く、8歳以上の症例は少なかった。この年齢分布は、以前著者が報告した*S. pneumoniae*の分布と類似していた²⁴。これを、 β -ラクタマーゼ産生株、BLNAR、ABPC感受性株別に検出年齢を検討した結果では、ABPC感受性株と比較し、BLNAR、 β -ラクタマーゼ産生株では、低年齢にその分布が多い傾向が認められた。しかしながら、*S. pneumoniae*で見られたような²⁴、著明な傾向は認められず、また、全体的に β -ラクタマーゼ産生株とBLNARをあわせた耐性菌も、*S. pneumoniae*のペニシリン中等度耐性肺炎球菌(penicil-

lin-intermediate resistant *S. pneumoniae*, 以下 PISP), ペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *S. pneumoniae*, 以下 PRSP) ほど高頻度ではなく, まだその耐性化の傾向は少なかった。BLNAR においては, 1 歳代と 4 歳代の二峰性のピークを認め, この点も, *S. pneumoniae* とは異なった傾向であった。このことは, *H. influenzae* の耐性が乳幼児から小児のみならず, 内科領域でも問題となっていることとなんらかの関係があるかもしれない。しかしながら, この点については, 今後の検討が必要なものと思われる。

H. influenzae の月別の検出率の検討では, その検出頻度は, 冬期に多く夏期に少ない傾向が認められた。一方, β -ラクタマーゼ産生株と BLNAR をあわせた耐性菌の検出頻度の割合は, 年によって異なり, *S. pneumoniae* のような一定の傾向は認められなかった。すなわち, 冬期でも耐性菌の割合が低く, 夏期でも, 耐性菌の割合が高い月も認められた。このように, *S. pneumoniae* と *H. influenzae* では, なぜその傾向が異なるのか, この傾向は当院だけでなく他の施設でも同様の傾向が認められるのか, 現在のところこのような疫学的検討の報告がなく今後の検討が必要と思われる。

3. 臨床的検討

今回検討を行った 282 例の治療成績は, 症例全体では, 鼓膜切開および抗菌薬の投与で現在のところ治癒したと考えられるもの 238 例 (88.0%), 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 30 例 (10.6%), 鼓膜換気チューブを留置するも耳漏の出現が反復しているもの 4 例 (1.4%) であった。この治療成績は, 以前報告した *S. pneumoniae* の治療成績と比較すると²⁴⁾, 有意差を認めないものの *H. influenzae* が検出された症例の方が治療成績がやや良好な傾向が見られた。また, *H. influenzae* が検出された症例のうち, 鼓膜換気チューブの留置後も耳漏が反復している 4 例と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 30 例について, 詳細に検討してみたところ, 耳漏が反復している 4 例では, ABPC 感受性株が検出された症例では 170 例中 3 例 (1.8%), BLNAR が検出された症例では 72 例中 1 例 (1.4%), と *H. influenzae* の耐性別ではほぼ同様の傾向が認められた。しかしながら, 寛解している 30 例では, ABPC 感受性株が検出された症例では 170 例中 14 例 (8.2%), BLNAR が検出された症例では 72 例中 13 例 (18.1%), β -ラクタマーゼ産生株が検出された症例では 40 例中 3 例 (7.5%) と BLNAR が検出された症例で, 鼓膜換気チューブの留置術を施行した症例が多い傾向が認められた。すなわち, 通常の鼓膜切開術および抗菌薬の投与では治癒させることができず, 難治性, 反復性中耳炎に移行した症例が BLNAR に多い傾向があったと考えられる。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。この点については山中ら³⁴⁾の詳細な報告があるが, 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, 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, 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 4 例 (1.4%) 認められ, ABPC 感受性株が検出された症例では 3 例 (1.8%), BLNAR が検出された症例では 1 例 (1.4%) であり, 感受性株の検出された症例でも, 難治性, 反復性中耳炎に移行する症例もあり, 今回は疫学的な検索は行わなかったが, 今後はこのような症例に対しては, 免疫学的な検索, 特に *H. influenzae* に対する特異的抗体の検索を行い, 治療する際に抗菌薬の投与のみではなく免疫学的な面からも同時に治療を行う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 *H. influenzae* 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) 小林 裕, 春田恒和, 森川嘉郎, 他: 本邦 27 施設における 1981 年以降 14 年間の小児化膿性髄膜炎の起炎菌の動向。感染症誌 71: 1017~1024, 1997
- 2) 上原すず子, 中村 明, 鈴木 宏, 他: 千葉県における小児インフルエンザ菌感染症の実態 (1985-1991) —罹患率を中心に—. 日本小児科学会雑誌 97: 2330~2331, 1993
- 3) 林 泉, 関根今生, 一木昌郎: 最新の化学療法。インフルエンザ菌—内科領域。臨床と微生物 21: 58~60, 1994
- 4) 黒崎知道: 耐性菌感染症とその緊急具体策。インフルエンザ菌。化学療法の領域 16 (S-2): 66~73, 2000
- 5) 末武光子: 急性中耳炎。化学療法の領域 16: 1655~1661, 2000
- 6) Thomas W J, McReynolds J W, Mock C R, et al.: Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* meningitis. Lancet (i): 313, 1974
- 7) Gunn B A, Woodall J B, Jones J F, et al.: Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. Lancet (ii): 313, 1974
- 8) Tomeh M O, Starr S E, McGowan J E, et al.: Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b

- infection. Journal of the American Medical Association 229: 295~297, 1974
- 9) Khan W, Ross S, Rodriguez W, et al.: Haemophilus influenzae type b resistant to ampicillin. Journal of the American Medical Association 229: 298~301, 1974
 - 10) 生方公子, 高橋洋子, 紺野昌俊: 本邦で分離された ampicillin 耐性 Haemophilus influenzae の性状について。Chemotherapy 26: 491~498, 1978
 - 11) 小栗豊子, 三澤成毅, 中村文子, 他: インフルエンザ菌の薬剤感受性一年次推移を中心に。化学療法の領域 14: 1147~1156, 1998
 - 12) Markowitz S M: Isolation of an ampicillin-resistant, non- β -lactamase producing strain of Haemophilus influenzae. Antimicrob Agents and Chemother 17: 302~306, 1980
 - 13) Rubin L G, Medeiros A A, Yolken R H, et al.: Ampicillin treatment failure of apparently β -lactamase-negative Haemophilus influenzae type b meningitis due to novel β -lactamase. Lancet Nov 7: 1008~1010, 1981
 - 14) Jones R N, Jacobs M R, Washington J A, et al.: 1994-95 survey of Haemophilus influenzae susceptibility to ten orally administered agents. A 187 clinical laboratory center sample in the United States. Diagn Microbiol Infect Dis. 27: 75~83, 1997
 - 15) 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
 - 16) 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会誌 8: 58~63, 1990
 - 17) 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会誌 12: 79~84, 1994
 - 18) 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
 - 19) 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—現状と対策—。JOHNS 13: 1147~1151, 1997
 - 20) 杉田麟也: 中耳炎・副鼻腔炎。化学療法の領域 14: 1365~1374, 1998
 - 21) 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
 - 22) 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。日化療会誌 47: 30~34, 1999
 - 23) 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。日化療会誌 46: 396~403, 1998
 - 24) 宇野芳史, 渡辺信介, 二木芳人, 他: 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。日化療会誌 47: 387~395, 1999
 - 25) 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
 - 26) 生方公子: 各研究会員より送られてきた検体からの検出菌と薬剤感受性について。再検討が迫られる市中感染症—PRSP, BLNAR を中心に—。Jpn. J. Antibiot. (紺野昌俊 編) 52 (Suppl.B): 48~56, 1999
 - 27) 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
 - 28) 生方公子, 千葉菜穂子, 中山信子, 他: 薬剤耐性機構からみた 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 (BLNAR) の特徴。日本臨床微生物学雑誌 9: 22~25, 1999
 - 29) Parr T R, Britan L E: Mechanism of resistance of an ampicillin-resistant, β -lactamase-negative clinical isolate of Haemophilus influenzae type b to β -lactam antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 25: 747~753, 1984
 - 30) 黒崎知道: ペニシリン耐性肺炎球菌。小児呼吸器疾患学会雑誌 5: 72~73, 1994
 - 31) 渡辺信介, 二木芳人, 玉田貞雄, 他: 臨床分離 Haemophilus influenzae の薬剤感受性に関する検討。日化療会誌 48: 333~340, 2000
 - 32) 森川嘉郎, 宍田紀夫: β -ラクタマーゼ陰性, ampicillin 耐性インフルエンザ菌 (type b) による化膿生髄膜炎および β -ラクタム薬に対する薬剤感受性。日化療会誌 46: 156~160, 1998
 - 33) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing; Eighth informational Supplement. NCCLS document M 100-S 8, 1998
 - 34) 山中 昇, 保富宗城: 耳鼻咽喉科領域の感染症とインフルエンザ菌。化学療法の領域 14: 1191~1197, 1998

Clinical, epidemiological, and bacteriological study of acute otitis media caused by *Haemophilus influenzae* in infants and children

Yoshihumi Uno

Uno Ent Clinic, 3702-4 Tomihara, Okayama, Japan

Clinical and bacteriological studies were done in infants and children with acute purulent otitis media caused by *Haemophilus influenzae* between December 1998 and July 2000. A total of 309 strains were isolated from 282 patients aged 3 months to 15 years old (average: 3.8 years). Ampicillin-sensitive *H. influenzae* comprised 57.9%, β -lactamase produced *H. influenzae* 14.9%, and β -lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae* 27.2%. By age group, each strain showed 2 peaks; Ampicillin-sensitive *H. influenzae* peaked in the 1- and 5-year-olds, β -lactamase produced *H. influenzae* in 1- and 7-year-olds and β -lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae* occurred in 1- and 4-year-olds. MIC₈₀ of oral β -lactam antibiotics showed that cefditoren pivoxil had the strongest effect (MIC₈₀: 0.06 μ g/mL) against *H. influenzae*. MIC₉₀ of oral β -lactam antibiotics showed the same results. Cefpodoxime proxetil had a strong effect, but a few strains resisted this antibiotic. Effective clinical treatment was achieved in 88.0% of patients with a combination of oral antibiotics and surgical treatment (myringotomy), but further surgical treatment (insertion of a tympanotomy tube) was necessary or ear discharge persisted in 12.0% of patients. We therefore wish to emphasize the importance of preparing guidelines for antimicrobiological treatment of *H. influenzae*.