

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

耳鼻咽喉科・頭頸部外科学の最新医療—先端医療シリーズ35(書籍)
(2005.09) :81～85.

第6章 中耳炎
2.中耳炎の難治化・反復性中耳炎のリスクファクター

林 達哉、原淵保明

2. 中耳炎の難治化・反復性中耳炎のリスクファクター

2.1 中耳炎の難治化と反復性中耳炎

小児の急性中耳炎は耳鼻咽喉科の日常診療において最も頻繁に遭遇する疾患の一つである。common diseaseとして1980年代まではさほど注目を集めることはなかったが、近年小児急性中耳炎の治療が議論される機会が著しく増加した。治療に抵抗し、症状が遷延する症例が増加したためである。この急性中耳炎の難治化には一度発症した急性炎症が消退しない状態も含まれるが、通常このような患者は急性炎症が一時的に消退した後、比較的短期間の内に炎症を繰り返す、いわゆる反復性中耳炎の状態を呈することが多い。即ち難治化の主役は反復性中耳炎であるといえる。

2.2 反復性中耳炎とは

一般的に反復性中耳炎の定義は、①6カ月に4回以上、②1年間に5回以上、または、③2歳までに5回以上の急性中耳炎に罹患した場合とされている。反復性中耳炎の増加は、治療を受ける患者およびその家族と治療を提供する医療者の双方にとって大きな問題であり、耳鼻咽喉科医には疾患に対する深い理解とそれに基づいた適切な対処、治療が求められている。

2.3 反復化のリスクファクター

急性中耳炎反復化の要因としては、①宿主（患者）側の要因、②病因（細菌側の要因）、③治療の要因があげられる。現実にはこれらの要因が相互に複雑に絡み合った結果として、反復性中耳炎が成立していると考えられる。

2.3.1 宿主（患者）側の要因

2.3.1.1 年齢（細菌抗原に対する免疫応答の未熟性）

図6.2.1は細菌性の気道感染症に罹患し、鼻咽腔から細菌培養検査を施行した小児の年齢構成を示している。2歳以下の低年齢児の割合が際立っているという特徴がグラフから読み取れる。反復性中耳炎患児では血清免疫グロブリン（IgG、IgM、IgA）値は健康小児と差がないことが報告されており、メジャーな免疫不全は大部分の例で存在しない。しかしながら、肺炎球菌荚膜多糖体、インフルエンザ菌P6蛋白、カタラーリス菌CD蛋白などのあらゆる菌株に共通して存在し、感染防御抗体の標的になっている細菌抗原に対し、免疫応答能の脆弱性があり、これらの抗原に特異的な抗体の産生に支障を来していると考えられている。

実際に反復性中耳炎患児17例について検討したところ、血清IgG2値はほぼ正常範囲にあるが、抗肺炎球

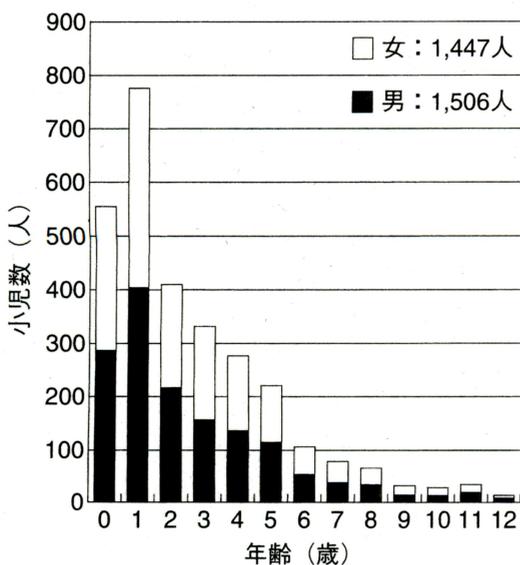


図6.2.1 上気道感染症患者の年齢分布

1999年7月から2002年5月までの間に根室市立病院耳鼻咽喉科および小児科において上咽頭細菌検査を施行した12歳以下の症例2,953例のうち、1歳児が最多で、平均年齢は2.6歳、年齢の中央値は2歳だった。

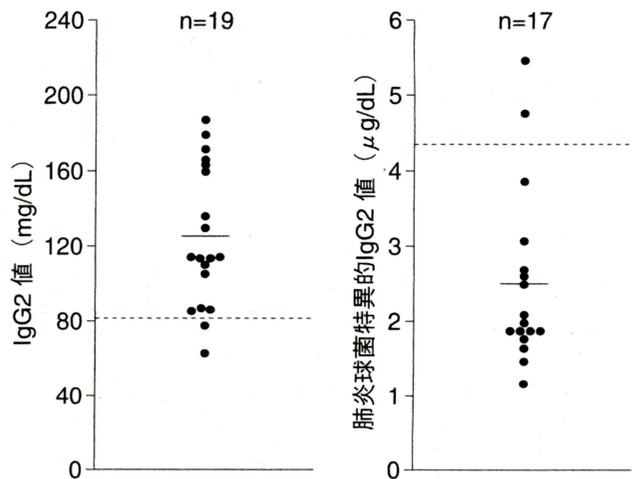


図6.2.2 反復性中耳炎患者血清に含まれるIgG2の総量および肺炎球菌特異的IgG2値(点線はカット・オフ値を示す)反復性中耳炎患者の血清IgG2の総量は19例中17例が正常範囲にあったが、肺炎球菌特異的IgG2値は17例中15例で低値を示した。

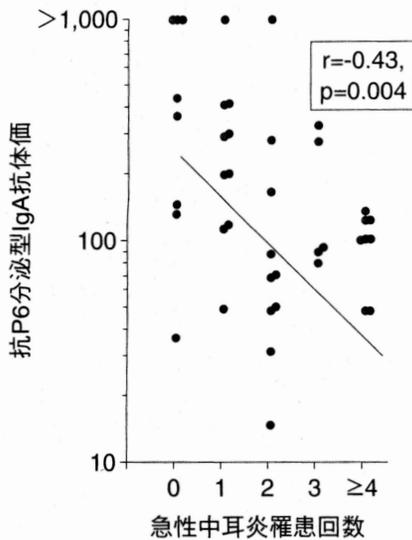


図 6.2.3 乳児期における上咽頭分泌液中の抗インフルエンザ菌 P6 蛋白に対する特異的分泌型 IgA 抗体価と中耳炎罹患頻度

乳児期(生後 12 ヶ月以内)における中耳炎罹患頻度が多い乳児では有意に抗体価が低下していた。

菌莢膜多糖体 IgG2 抗体価は 17 例中 15 例で低値であった(図 6.2.2)。また、インフルエンザ菌 P6 蛋白に対する血清中の特異的 IgG 抗体価も反復性中耳炎患児では健康児に比較して有意に低下していることが報告されている¹⁾。筆者ら²⁾は生後 1 ヶ月以内の新生児 157 名を対象に 1 歳まで追跡調査を行い、中耳炎罹患頻度、上咽頭におけるインフルエンザ菌の検出頻度、および上咽頭分泌液中の抗 P6 分泌型 IgA 抗体価の関連性を検討した。その結果、上咽頭分泌液中における P6 蛋白特異的分泌型 IgA 抗体価と、インフルエンザ菌の検

出頻度および中耳炎罹患頻度の間には各々有意な負の相関を認め、反復性中耳炎と判断された乳児では P6 蛋白特異的分泌型 IgA 抗体価が低下していた(図 6.2.3)。また、アデノイドリンパ球の P6 蛋白に対する増殖化反応も反復性中耳炎患児では低下しており³⁾、中耳貯留液中の肺炎球菌莢膜多糖体、インフルエンザ菌 P6 蛋白、カタラーリス菌 CD 蛋白に対する IgG 抗体が低下していることを報告した^{4,5)}。このように、免疫学的に異常とは言えないが未成熟な状態にある小児(免疫学的 slow starter)が 2 歳以下においては少ないことが知られており、2 歳以下という年齢は反復性中耳炎のリスクファクターとして重要である。

2.3.1.2 母乳栄養

従来、中耳炎発症の抑制因子の一つとして母乳栄養が疫学的調査から指摘されている。本邦では母乳栄養はほぼ 90% の乳児に与えられているが、母乳栄養期間を比較すると、中耳炎の既往が少ない小児では有意に母乳栄養期間が長い(図 6.2.4)。母乳栄養の上咽頭細菌感染および中耳炎発症に対する抑制効果の機序の一つとして、母乳に含まれる分泌型 IgA が細菌感染に対して防衛的に働いていることが考えられる。母乳中に含まれるインフルエンザ菌に対する分泌型 IgA の抗体価が高いほど、上咽頭におけるインフルエンザ菌の検出率が低く、中耳炎の罹患頻度が低いこと、さらには上咽頭分泌液中の分泌型 IgA 抗体価が高いほど、中耳炎の罹患頻度が低いことが明らかとされている⁶⁾(図 6.2.5)。

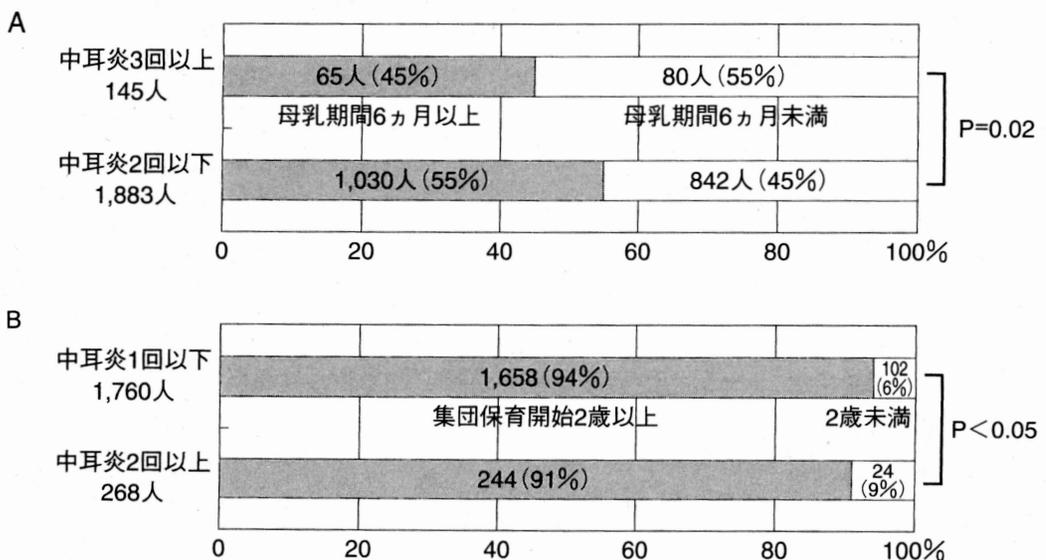


図 6.2.4 中耳炎罹患回数と母乳栄養期間 (A) および集団保育開始年齢 (B)

北海道根室市の学校検診におけるアンケート調査 (n=2,028) の結果、中耳炎に 3 回以上罹患した小児には有意に母乳期間が 6 ヶ月未満の例が多く (A)、中耳炎に 2 回以上罹患した小児には有意に集団保育開始年齢が 2 歳未満の例が多かった (B)。

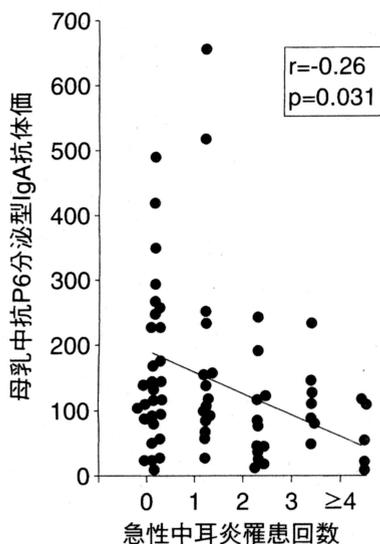


図6.2.5 母乳中のインフルエンザ菌P6外膜蛋白に対する分泌型IgA抗体価とその母乳を飲んでる乳児の中耳炎罹患頻度

母乳中に含まれるインフルエンザ菌P6外膜蛋白に対する分泌型IgAの抗体価が高いほど、中耳炎の罹患頻度が低かった。

2.3.1.3 集団保育

集団保育とくに低年齢からの集団保育は急性中耳炎の発症、反復化の重要なリスクファクターである(図6.2.4)。集団保育の環境では上咽頭に細菌叢を形成している急性中耳炎の起炎菌が容易に伝搬し⁷⁾、未成熟な免疫機構しか持たない低年齢児が頻回に細菌の攻撃に曝されることとなる。その結果、中耳炎の反復化を招きやすいと考えられる。さらに、医療機関において抗菌薬投与を受けた結果、耐性菌が選択⁷⁾されてしまった患児がこの集団に入ると、治療に抵抗する耐性

菌が容易に集団内に拡散することになる。

2.3.2 細菌側の要因(耐性菌の増加)と治療法の要因

反復性中耳炎をはじめとする近年の小児急性中耳炎の難治化を考える上で、耐性菌の増加が最も大きな問題であると言える。この耐性菌の増加の要因として、抗菌薬の選択をはじめとする治療の因子が大きく関わっており、二つを分けて論じることはできない。

2.3.2.1 急性中耳炎起炎菌の耐性化

近年我が国では、ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP: penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*), PISP: penicillin intermediately resistant *S. pneumoniae*)、 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: β -lactamase non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*)などの薬剤耐性菌が都市部のみならず地方においても広く蔓延し、中耳炎反復化の大きな因子になっている。北海道北見地方における小児急性中耳炎の上咽頭細菌叢の結果でも、肺炎球菌のうち78%が、インフルエンザ菌のうち34%が耐性菌によって占められていた。

2.3.2.2 抗菌薬選択と薬剤耐性菌

このような、耐性菌の増加は抗菌薬とくにセフェム系抗菌薬の使用量が多い国で顕著であることや、耐性菌の耐性遺伝子の検討から一般にセフェム系抗菌薬の乱用による弊害ととらえられている⁸⁾。筆者らは1999年から北海道根室市立病院において小児科と共同で小児上気道感染症に対する第一選択抗菌薬をアモキシシリン amoxicillin (AMPC: サワシリン、パセトシン、

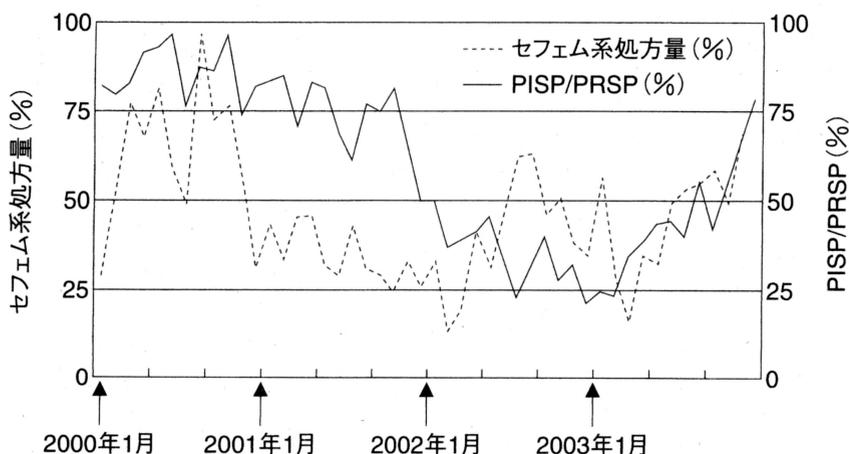


図6.2.6 北海道根室市における耐性肺炎球菌の年次変化とセフェム系処方量

アモキシシリン (AMPC) を中心とした抗菌薬治療を開始した結果、点線で示すセフェム系抗菌薬の処方率を2000年後半の90%以上から2002年には20%前後まで減少させるとともに、上咽頭培養にて約80%を占めていたペニシリン耐性肺炎球菌を50%を下回るまで減少させることに一時的に成功した。しかし、院内における処方薬剤の監視を怠った結果、セフェム系抗菌薬の処方量は2002年初頭から再増加に転じ、同時に肺炎球菌の耐性化も75%にまで再上昇した。

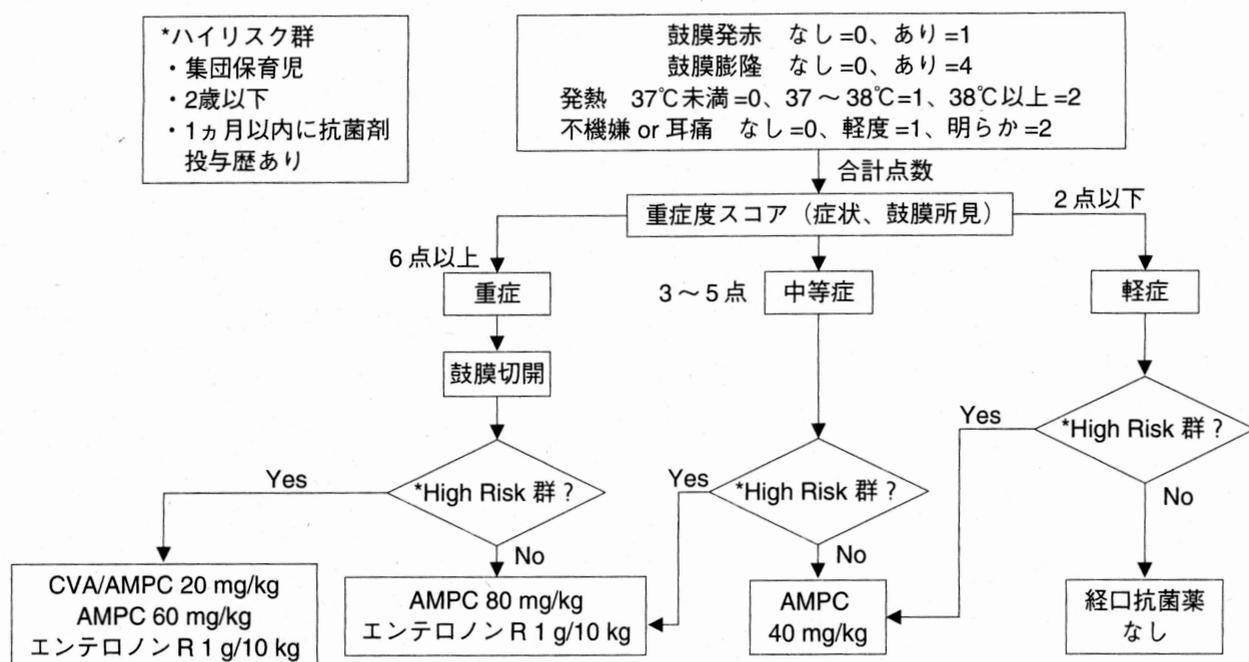


図 6.2.7 リスクファクターと重症度を考慮した急性中耳炎の治療チャート

簡単な重症度分類とリスクの有無により抗菌薬を選択する。アモキシシリン AMPC 40 mg/kg/日を基本とし、重症度とリスクの有無により倍量投与あるいはクラバン酸・アモキシシリンを加えた処方を選択する。

ワイドシリン)とする治療を実践してきた。その結果、60%前後であったセフェム系処方 が 20%前後まで減少すると共に、上咽頭培養にて約 80%を占めていたペニシリン耐性肺炎球菌を 50%を下回るまでに減少させることに一時的な成功を収めた⁹⁻¹¹⁾。しかし、院内における処方薬剤の監視を怠った結果、セフェム系抗菌薬の処方量は 2002 年初頭から再増加に転じ、同時に肺炎球菌の耐性化も 75%にまで再上昇した(図 6.2.6)。この結果も、セフェム系抗菌薬の不適切な使用が今日の薬剤耐性菌の増加を招いていることを示していると同時に、地域全体で抗菌薬の使用法を適正化する必要があることを示している。

2.3.2.3 中耳炎に対する観血的治療の役割

抗菌薬の使用量を減らすという観点から、鼓膜切開により菌量を減量させることは重要である。しかし、反復性中耳炎では排膿と換気の両面からチューブ留置術がよい適応となる。特に反復炎症の間に中耳貯留液が遷延するようなタイプ (semi-hot ear) には抗菌薬との併用による治療効果が大きい期待できる。筆者らは短期留置型チューブ (グロメット型) を採用している。このタイプのチューブは挿入が容易であり、外来で局麻下に留置することができる。体動があっても確実に麻酔ができるよう鼓膜麻酔液 (100 ml 中、テーカイン 20 g、フェノール 20 g、グリセリン 40 ml、メントール 20 g) を綿球に浸し、これを鼓膜表面に密着留置することにより確実な麻酔を行うことができる。また、体動

を制限する幼小児用の拘束ネットと昇降機能を備えたベッドがあれば通常の内科手術と同様に仰臥位で顕微鏡下に安定した視野が得られ、外来での安全なチューブ留置が可能となる。

2.3.2.4 その他のリスクファクター

副鼻腔炎やアレルギー性鼻炎により鼻汁の停滞を生じると、上咽頭の細菌感染が遷延し、急性中耳炎の反復化因子となりうる。Stenstrom ら¹²⁾ はスウェーデンの 2 歳の反復性中耳炎児 252 名と対象児 252 名について 7 歳まで追跡調査した結果、反復性中耳炎児の 37% がアレルギー疾患に罹患したのに対し、対象児では 17% と反復性中耳炎罹患例は有意にアレルギー疾患に罹患しやすいことを指摘した。また、Lanphear ら¹³⁾ は反復性中耳炎のリスクファクターとしてアレルギーと集団保育が独立した因子であることを示している。

2.4 リスクファクターに基づいた治療戦略

2.4.1 筆者らの取り組み

外来診療で急性中耳炎患者を診療する際には、以上のようなリスクファクターを個々の患者で検討し、症例に応じた治療方針を決定することが重要である。筆者らは図 6.2.7 のように中耳炎の重症度とリスクファクターをもとにした治療法を実行している。即ち、第一選択抗菌薬を AMPC とし、リスクファクター (2 歳以下である、集団保育児である、1 ヶ月以内の抗菌薬投与歴がある) があればハイリスク児と考え、AMPC

を増量あるいはオーグメンチン（クラブラン酸/アモキシシリン）の併用を試み、鼓膜切開も積極的に行っている¹⁴⁾。また、アレルギー性鼻炎や副鼻腔炎合併例については、鼻腔の吸引や洗浄などの局所療法を含めた治療を行うことも必要である。

2.4.2 諸外国における取り組み

オランダでは国の中耳炎治療ガイドラインに従い、抗菌薬の使用は低く抑えられている。2歳未満で発熱などの症状を複数持つ患児であっても初診時に抗生剤が処方される例は半数以下であり、2歳以上の場合は20%にとどまると報告されている¹⁵⁾。その結果、オランダにおける薬剤耐性肺炎球菌の検出率は1998年の時点で3%にとどまっている¹⁶⁾。米国や英国では我が国と同様、急性中耳炎患児の90%以上に抗菌薬が処方されるが、オランダも含めていずれの国においても使用される抗菌薬の8割はアンピシリン、アモキシシリンなどの第一選択抗菌薬である。他の医療先進国と比較しても日本のセフェム系抗菌薬への偏重は際立っており、抗菌薬の適正な使用が強く求められる。

文献

- 1) Yamanaka N, Faden H: Antibody response to outer membrane protein of nontypable Haemophilus influenzae in otitis-prone children. *J Pediatr* **122**: 212-218, 1993
- 2) Harabuchi Y et al: Nasopharyngeal colonization with nontypable Haemophilus influenzae and recurrent otitis media. *J Infect Dis* **170**: 862-866, 1994
- 3) Kodama H et al: Cellular immune response of adenoidal and tonsillar lymphocytes to the P6 outer membrane protein of nontypable Haemophilus influenzae in children with otitis media. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **119**: 377-383, 1999
- 4) Takada R et al: Antibodies specific to outer membrane antigens of Moraxella catarrhalis in sera and middle ear effusions from children with otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **46**: 185-195, 1998
- 5) Harabuchi Y et al: Serum antibodies specific to CD outer membrane protein of Moraxella catarrhalis, P6 outer membrane protein of nontypable Haemophilus influenzae and capsular polysaccharides of Streptococcus pneumoniae in children with otitis media with effusion. *Acta Oto-Laryngologica* **118**: 826-832, 1998
- 6) Harabuchi Y et al: Human milk secretory IgA antibody to nontypable Haemophilus influenzae: Possible protective effects against nasopharyngeal colonization. *J. Pediatrics* **124**: 193-198, 1994
- 7) Ito M et al: Nasopharyngeal penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae strains among young children in Japan. *Otol Neurotol* **23**: 349-52, 2002
- 8) 生方君子: 上気道・下気道感染症における薬剤耐性菌の現状。山中 昇ほか編: 薬剤耐性菌による上気道・下気道感染症に対する治療戦略、金原出版、東京、p1-8, 2002
- 9) 林 達哉: 小児の上気道炎—薬剤耐性菌は減らせるか。感染と抗菌剤 **6**: 279-385, 2003
- 10) 林 達哉: 中耳炎、副鼻腔炎に対する抗菌薬療法—抗菌薬適正使用の有用性の実証から—。小児内科 **37**: 210-215, 2005
- 11) Hayashi T et al: Decrease in incidence of drug-resistant pathogens in the nasopharynx when amoxicillin is used as the first-line antibiotic agent. *Proceedings of the 8th International Symposium for Recent Advances in Otitis Media*: 165-166, 2004
- 12) Stenstrom C et al: General illness and need of medical care in otitis-prone children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **29**: 23-32, 1994
- 13) LanphearBP et al: Increasing prevalence of recurrent otitis media among children in the United States. *Pediatrics* **99**: E1, 1997
- 14) 原淵保明ほか: 小児の反復性中耳炎の対策は。野村恭也ほか編: 耳鼻咽喉科・頭頸部外科クリニカルトレンド Part4、中山出版、東京、p6-9, 2004
- 15) Froom J et al: A cross-national study of acute otitis media: risk factors, severity and treatment at initial visit. Report from the International Primary Care Network (IPCN) and the Ambulatory Sentinel Practice Network (ASPN). *J Am Board Fam Pract* **14**: 406-417, 2001
- 16) Schilder AG et al: International perspectives on management of acute otitis media: a qualitative review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **68**: 29-36, 2004

(林 達哉、原淵保明)