

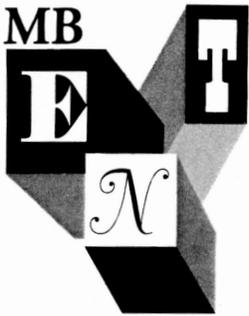
# AMCoR

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

ENTONI (2005.11) 56号:15～21.

【反復性中耳炎】  
反復性中耳炎のリスクファクター

林 達哉, 原渕保明



◆特集・反復性中耳炎

# 反復性中耳炎のリスクファクター

林 達哉\*1 原渕保明\*2

**Abstract** 短期間のうちに急性中耳炎を繰り返す反復性中耳炎が増加し大きな問題となっている。中耳炎の反復化に関わるリスクファクターとして、①細菌抗原に対する免疫応答の未熟性、②低年齢(2歳以下)、③短い母乳栄養期間、④集団保育児、⑤薬剤耐性菌の増加、⑥アレルギー性鼻炎や副鼻腔炎の合併があげられる。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。中でも薬剤耐性菌の増加は最も重大な因子であり、それ以外のリスクファクターの組み合わせは薬剤耐性菌増加の増悪因子として作用する。我が国の薬剤耐性菌はセフェム系抗菌薬の乱用が原因と考えられ、抗菌薬の適正使用により一度増加した耐性菌を減らすことが可能である。リスクファクターを加味した治療戦略により耐性菌を減らし、早期に反復化の芽を摘むことが重要である。

**Key words** 反復性中耳炎(otitis-prone), リスクファクター(risk factor), 母乳栄養(breast feeding), 集団保育(day-care), 薬剤耐性菌(drug-resistant bacteria)

## 反復性中耳炎の定義

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ひとつである。同時に、治療に抵抗し短期間のうちに急性中耳炎を反復する難治な症例が増加したことから、現在最も注目を集める疾患のひとつであるとも言える。一般的に反復性中耳炎の定義は、①6か月に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。

## 反復化のリスクファクター

中耳炎の反復化に関わるリスクファクターとし

て、①細菌抗原に対する免疫応答の未熟性、②低年齢(2歳以下)、③短い母乳栄養期間、④集団保育児、⑤薬剤耐性菌の増加、⑥アレルギー性鼻炎や副鼻腔炎の合併があげられる。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。

### 1. 宿主側の要因

#### 1) 細菌抗原に対する免疫応答の未熟性

急性中耳炎では肺炎球菌(*S. pneumoniae*)、nontypeable インフルエンザ菌(*H. influenzae*)およびカタラーリス菌(*M. catarrhalis*)が3大起炎菌として報告されている。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認められていない。しかし、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

\*1 Hayashi Tatsuya, 〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1-1-1 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室, 講師

\*2 Harabuchi Yasuaki, 同教室, 教授

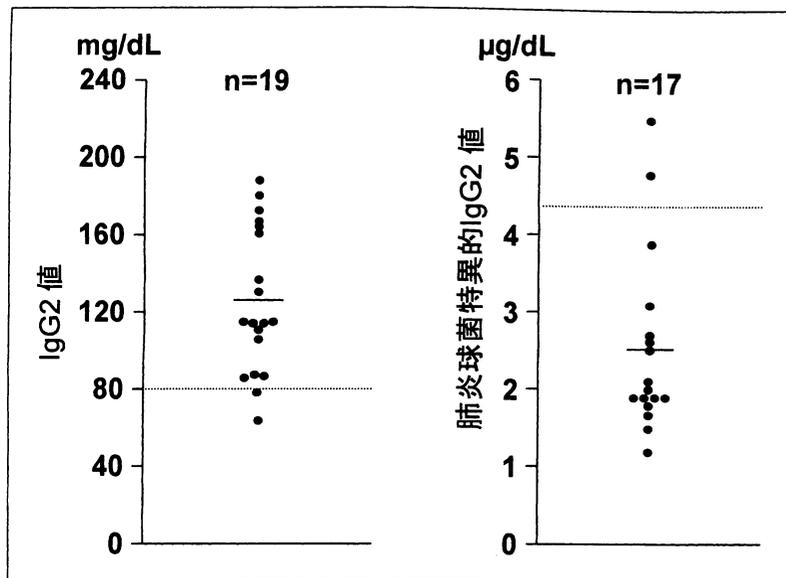


図 1.  
 反復性中耳炎患者血清に含まれる IgG 2 の総量および肺炎球菌特異的 IgG 2 値(点線はカット・オフ値を示す)  
 反復性中耳炎患者の血清 IgG 2 の総量は 19 例中 17 例が正常範囲にあったが、肺炎球菌特異的 IgG 2 値は 17 例中 15 例で低値を示した

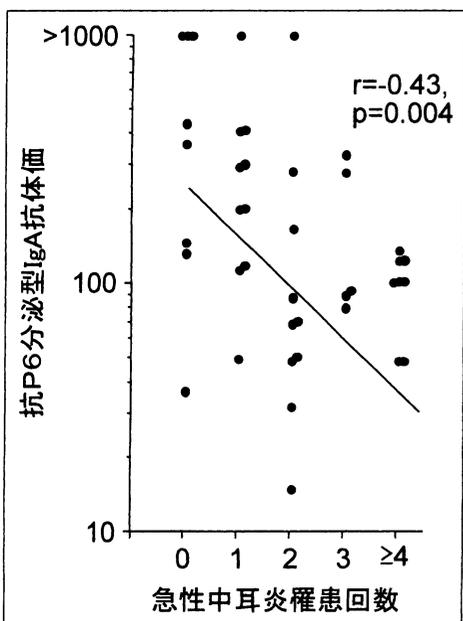


図 2.

乳児期における上咽頭分泌液中の抗インフルエンザ菌 P 6 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 か月以内)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

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きた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 IgG 2 値はほぼ正常範囲にあるが、抗肺炎球菌莢膜多糖体 IgG 2 抗体価は 17 例中 15 例で低値であった(図 1)。また、インフルエンザ菌 P 6 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<sup>1)</sup>。筆者ら<sup>2)</sup>は生後 1 か月以内の新生児 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

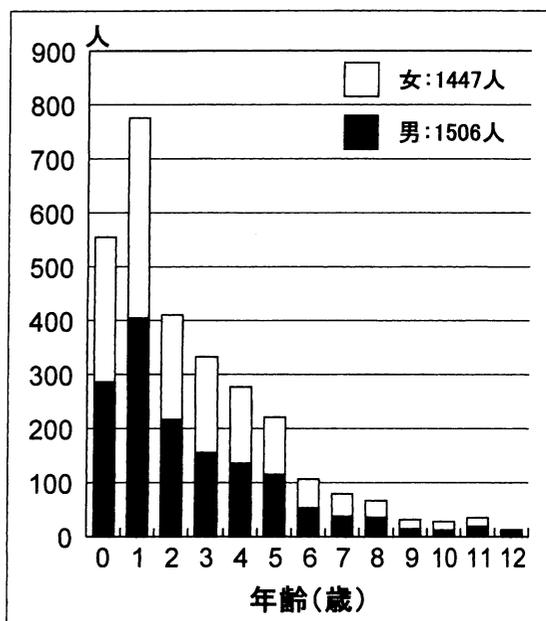


図 3.

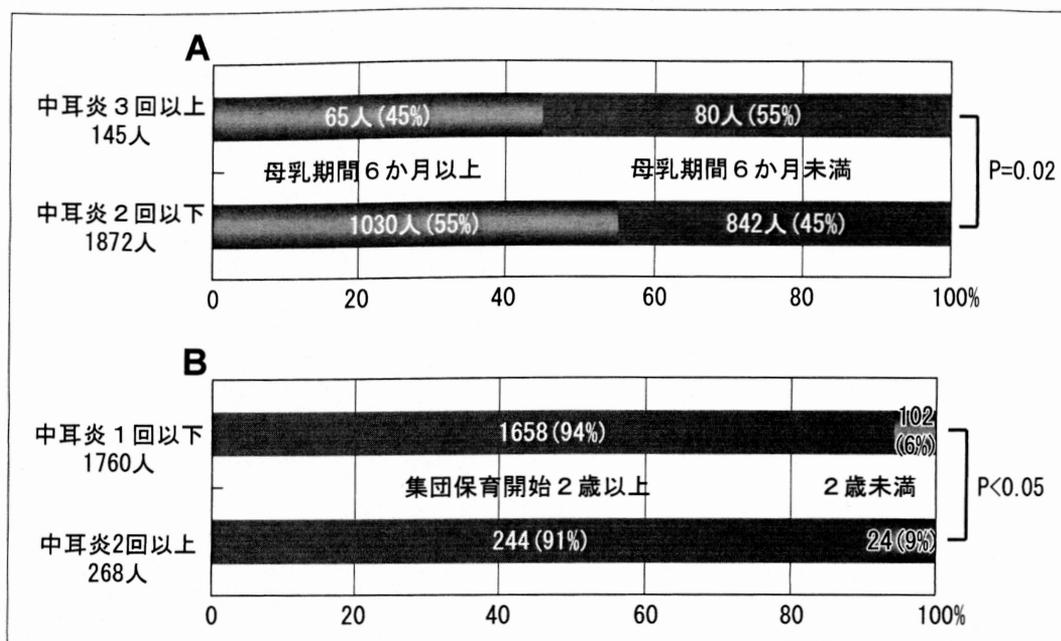
上気道感染症患者の年齢分布  
 1999 年 7 月～2002 年 5 月までの間に根室市立病院耳鼻咽喉科および小児科において上咽頭細菌検査を施行した 12 歳以下の症例、2953 例のうち、1 歳児が最多で、平均年齢は 2.6 歳、年齢の中央値は 2 歳だった

ンフルエンザ菌の検出頻度および上咽頭分泌液中の抗 P 6 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 P 6 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おのおの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 P 6 蛋白特異的分泌型 IgA 抗体価が低下していた(図 2)。また、アデノイドリンパ球の P 6 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<sup>3)</sup>、中耳貯留液中の肺炎球菌莢膜多糖体、インフルエンザ菌 P 6 蛋白、カタラーリス菌

図 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=2,017)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か月未満の例が多く(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)



CD 蛋白に対する IgG 抗体が低下していることを報告した<sup>4)5)</sup>. これらの成績から, 上咽頭局所, 中耳腔局所, さらにアデノイドにおけるこれらの細菌抗原に対する免疫応答の不良性が中耳炎の反復感染に深く関与している可能性が示唆される.

## 2) 年 齢

図 3 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だっているという特徴がグラフから読み取れる. この様に, 2歳以下においては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)が少なく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.

## 3) 母乳栄養

従来, 中耳炎発症の抑制因子のひと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%の乳児にあたえられているが, 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ひとつとして, 母乳に含まれる分泌型 IgA が細菌感染に対して防御的に働いていることが考えられる. 筆者らの調査の結果<sup>6)</sup>からも, 母乳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

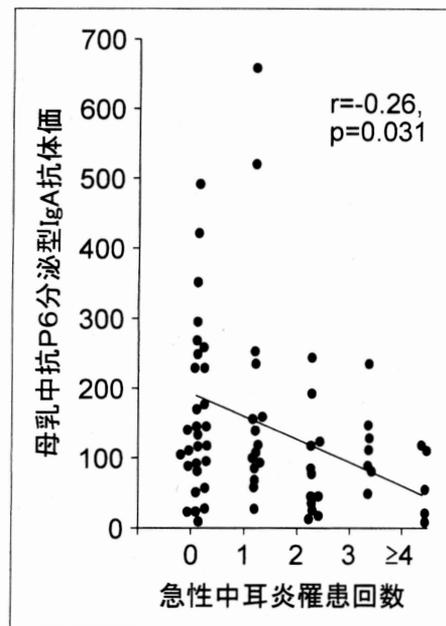


図 5.

母乳中のインフルエンザ菌 P 6 外膜蛋白に対する分泌型 IgA 抗体価とその母乳を飲んでいる乳児の中耳炎罹患頻度  
母乳に含まれるインフルエンザ菌 P 6 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

耳炎の罹患頻度が低いこと, 更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なっている(図5).

## 4) 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播し<sup>7)</sup>, 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

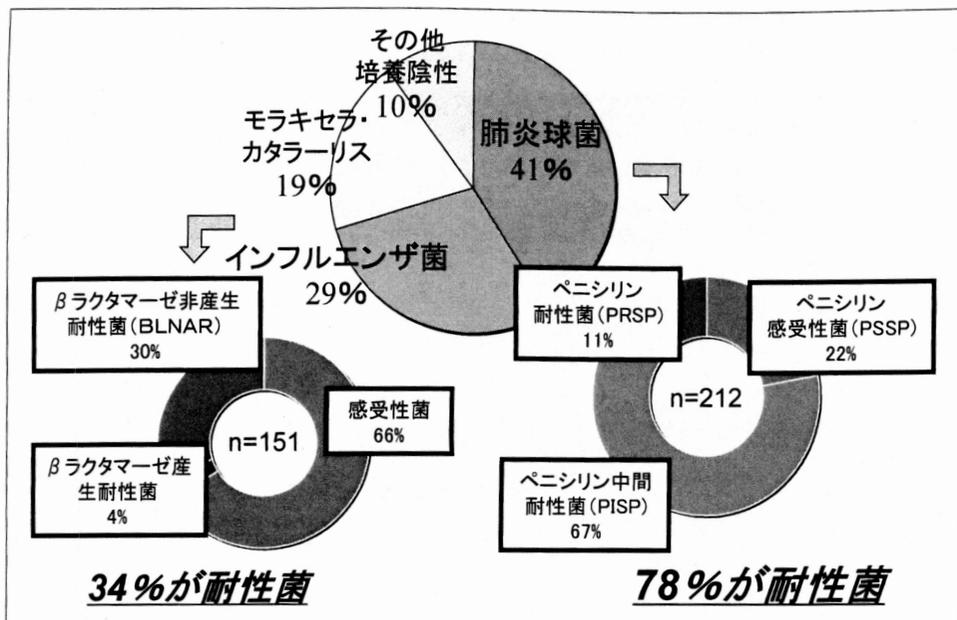


図 6. 北海道北見地方における急性中耳炎の分離菌  
小児急性中耳炎患者の上咽頭から細菌培養を行い、309 検体から 520 菌株が同定された。肺炎球菌 212 株 (41%) 中ペニシリン耐性株は 78% を占め、インフルエンザ菌 151 株 (29%) 中、34% が耐性菌であった

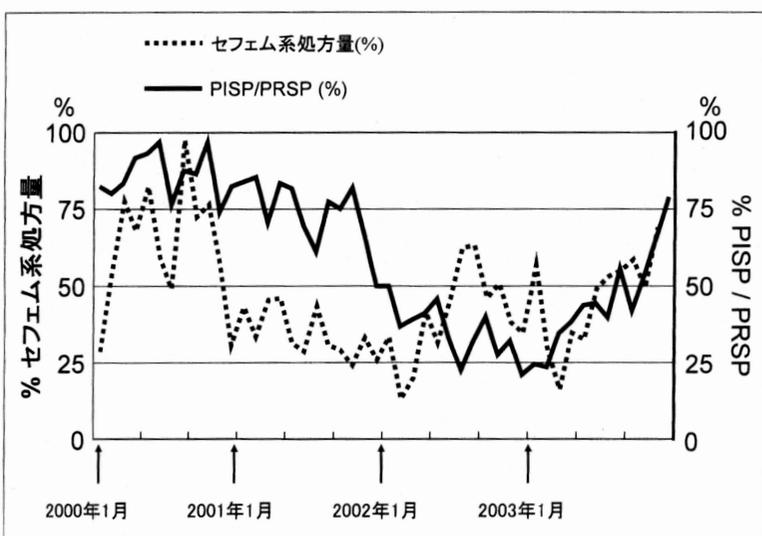


図 7. 北海道根室市における耐性肺炎球菌の年次変化とセフェム系処方量  
アモキシシリン (AMPC) を中心とした抗菌薬治療を開始した結果、点線で示すセフェム系抗菌薬の処方率を 2000 年後半の 90% 以上から 2002 年には 20% 前後まで減少させると共に、上咽頭培養にて約 80% を占めていたペニシリン耐性肺炎球菌を、50% を下回るまで減少させることに一時的に成功した。しかし、院内における処方薬剤の監視を怠った結果、セフェム系抗菌薬の処方量は 2002 年初頭から再増加に転じ、同時に肺炎球菌の耐性化も 75% にまで再上昇した

を受けた結果、耐性菌が選択<sup>7)</sup>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. 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、2つを分けて論じることはいできない。

### 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*),  $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アムピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR:  $\beta$ -

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。筆者らが行った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内 34% が耐性菌によって占められていた (図 6)。

### 2) 抗菌薬選択と薬剤耐性菌

この様な、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捉えられている<sup>8)</sup>。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,

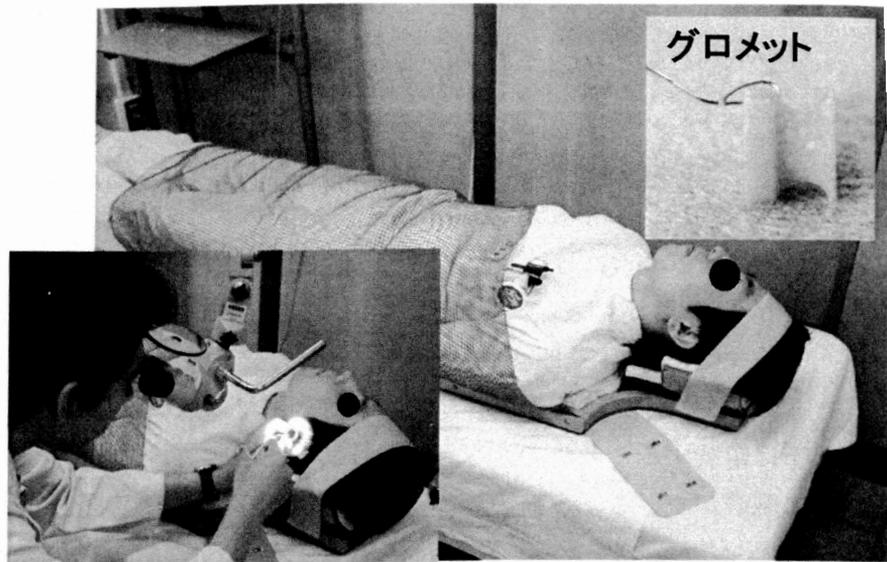


図 8.  
顕微鏡下での局麻下鼓膜チューブ挿入術

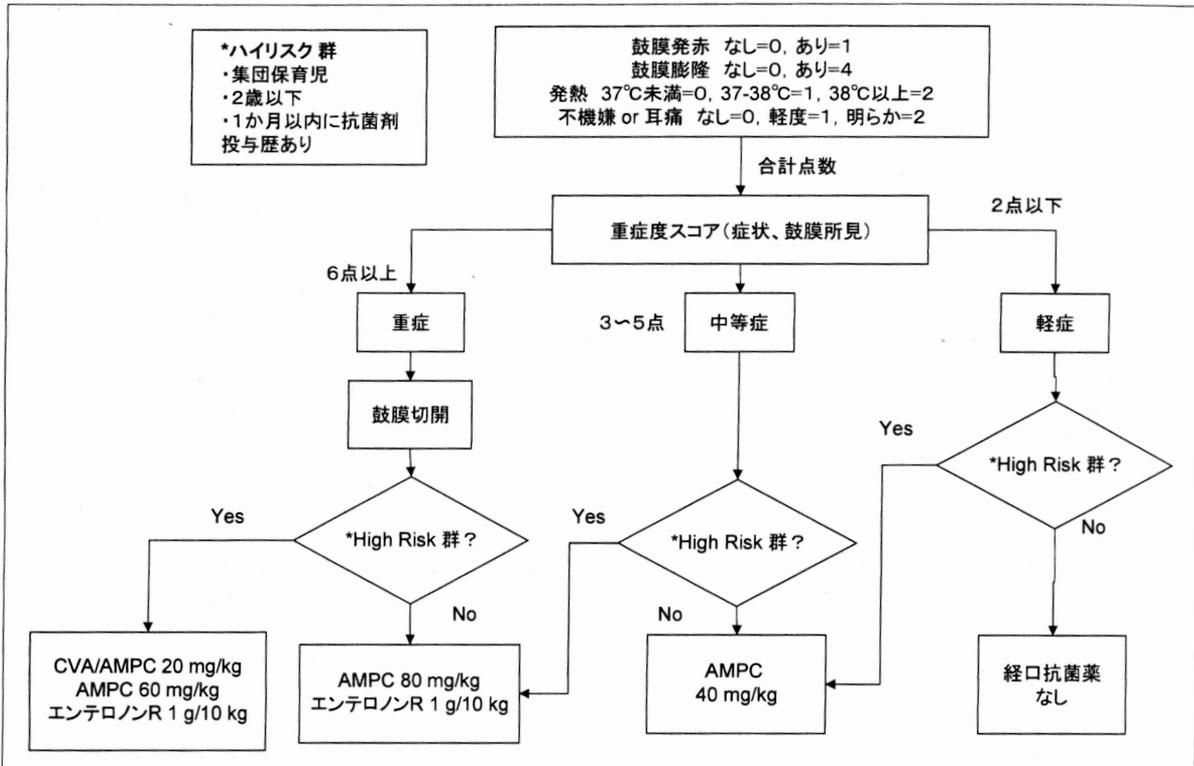


図 9.  
リスクファクターと重症度を考慮した急性中耳炎の治療チャート

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

AMPC：サワシリン，パセトシン，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納めた<sup>9)~11)</sup>。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7)。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。

### 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と期待できる。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、テールカイン 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耳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(図8)。

#### 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<sup>12)</sup>。Stenstrom ら<sup>13)</sup>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<sup>14)</sup>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。

#### リスクファクターに基づいた治療戦略

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9の様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か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<sup>15)</sup>。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<sup>15)</sup>。

#### 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, Faden H, Yamanaka N, et al : Nasopharyngeal colonization with nontypable *Haemophilus influenzae* and recurrent otitis media. *J Infect Dis*, **170** : 862-866, 1994.  
**Summary** 新生児157名を対象に1歳まで追跡調査を行ったところ、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おのおの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。
- 3) Kodama H, Faden H, Harabuchi Y, et al : Cellular immune response of adenoidal and tonsillar lymphocytes to the P6 outer membrane protein of nontypeable *Haemophilus influenzae* in children with otitis media. *Acta Otolaryngol(Stockh)*, **119** : 377-383, 1999.
- 4) Takada R, Harabuchi Y, 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 non-typeable *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 nontypeable *Haemophilus influenzae* : Possible protective effects against nasopharyngeal colonization. *J*

Pediatrics, **124** : 193-198, 1994.

**Summary** インフルエンザ菌 P6 蛋白に対する母乳中分泌型 IgA 抗体が乳児の急性中耳炎に対して防御的に機能することを証明した.

- 7) Ito M, et al : Nasopharyngeal penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains among young children in Japan. *Otol Neurotol*, **23** : 349-352, 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) : 1-8, 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, 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** : 279-285, 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.  
**Summary** アモキシシリンを中心とした治療方針により薬剤耐性菌が実際に減少した事実に基づき, 抗菌薬の適正使用について概説した.
- 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 8<sup>th</sup> International Symposium for Recent Advances in Otitis Media* : 165-166, 2004.

- 12) 原淵保明 : 急性中耳炎や滲出性中耳炎におけるアレルギー, 副鼻腔炎の関与. *MB ENT*, **15** : 47-58, 2002.

**Summary** 急性中耳炎の発症, 難治化に対するアレルギー性鼻炎や副鼻腔炎の関与を疫学的, 臨床的, 実験的事実から解説した.

- 13) Stenstrom C, et al : General illness and need of medical care in otitis-prone children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, **29** : 23-32, 1994.
- 14) Lanphear BP, et al : Increasing prevalence of recurrent otitis media among children in the United States. *Pediatrics*, **99** : E 1, 1997.

- 15) 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) : 6-9, 耳鼻咽喉科・頭頸部外科クリニカルトレンド Part 4, 中山出版, 2004.

**Summary** 小児反復性中耳炎の予防と治療を中心に具体的な対策に関して解説し, ワクチン療法の進展にも言及した.