

## 第37回日本耳鼻咽喉科感染症研究会

## 耳鼻咽喉科感染症における薬剤耐性化抑制の治療戦略を探る

1990年代後半から肺炎球菌およびインフルエンザ菌の薬剤耐性菌が増加するのに伴い、抗菌薬治療では十分に改善しない難治性感染症が急増し、临床上の大きな問題となっている。旭川市で開催された第37回日本耳鼻咽喉科感染症研究会(会長=旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科・原測保明教授)のシンポジウム「耐性菌時代の耳鼻咽喉科感染症に対する治療戦略」(司会=和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科・山中昇教授)では、薬剤耐性化を抑制するための治療戦略が討議された。

## ～薬剤耐性化機序とその動向～

## PRSP, BLNARインフルエンザ菌が増加

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科の保富宗城講師らは、肺炎球菌およびインフルエンザ菌を中心に薬剤耐性化機序とその動向について考察。「ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)およびβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性(BLNAR)インフルエンザ菌が増加しており、耳鼻咽喉頭感染症の難治化の大きな要因となっている」と述べた。

## 遺伝子変異が耐性化に影響

肺炎球菌は米国臨床検査標準委員会(CLSI)の基準により、ペニシリンG(POG)の最小発育阻止濃度(MIC)が0.06μg/mL以下のペニシリン感受性肺炎球菌(PSSP), 0.125~1.0μg/mLのペニシリン中等耐性肺炎球菌(PISP), 2μg/mL以上のPRSPに分類される。

β-ラクタム系抗菌薬(ペニシリン・セフェム)は、細胞壁構成酵素であるペニシリン結合蛋白(PBP)を作用標的とする。薬剤が細胞質膜上に存在するPBPに結合しその活性を阻害するため、細胞壁の構成成分であるペプチドグリカンが合成されず、未完成で脆弱な細胞壁となり溶菌される。薬剤耐性肺炎球菌では、遺伝子変異によりPBPに構造変化が生じ、薬剤親和性が低下している。

## ～ペニシリン系抗菌薬～

## わが国では耐性菌を減らす

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科の林達哉・准教授は、ペニシリン系抗菌薬は耐性菌を増やすのか、減らすのかについて検討。「セフェム系抗菌薬により耐性菌が著しく増加した特殊な環境(今日のわが国)では、ペニシリン系抗菌薬は耐性菌を減らす」と述べた。

## 次の一手は抗菌薬の総量抑制

2006年11月、日本耳科学会、日本小児耳鼻咽喉科学会、日本耳鼻咽喉科感染症研究会が中心となって、「小児急性中耳炎診療ガイドライン」が作成された。同ガイドラインの特徴はいくつか挙げられるが、最も重要なのはペニシリン系抗菌薬であるアモキシシリン(AMPC)が第一選択抗菌薬として推奨された点である。そもそも同ガイドラインが作成された背景には、わが国における無秩序な抗菌薬の使用による中耳炎起炎菌の耐性化に伴う小児急性中耳炎の難治化が大きくかかわっている。林准教授は「抗菌薬の使用を適正化に導き、さらなる耐性菌の増加を食い止

PRSPはペニシリン系抗菌薬だけでなく、セフェム系抗菌薬を含め広くβ-ラクタム系抗菌薬に対して耐性を示すことが特徴である。

肺炎球菌のPBP遺伝子変異と薬剤感受性を検討した結果では、PBP遺伝子変異の重なりに伴いPCGに対するMICが上昇する。また、pbp2xあるいはpbp2bの変異だけでなくpbp1aの変異が重なることで、ペニシリン系抗菌薬だけでなく、セフェム系抗菌薬に対してもMICが上昇する。

一方、インフルエンザ菌のβ-ラクタム系抗菌薬に対する薬剤耐性化は、β-ラクタム環の阻害酵素であるβ-ラクタマーゼの産生(β-ラクタマーゼ産生インフルエンザ菌)とβ-ラクタム系抗菌薬の作用標的であるPBP遺伝子が変異することにより、PBPの構造が変化し薬剤親和性が低下する機序(BLNAR)の2つが報告されている。さらに、PBP遺伝子の検討から、BLNARでは菌の分裂時に形成される隔壁合成酵素のpbp3(fts1)に変異が生じており、少なくとも3か所に耐性化に影響する遺伝子変異が認められている。

保富講師は「薬剤耐性菌に対しては、従来の抗菌薬に頼る治療から、耐性菌を増加させない抗菌薬治療と対策が重要」と強調した。

めることが、同ガイドラインに課せられた重要な役割であると言える」と述べた。

同准教授らは北海道根室市において、小児急性中耳炎に対しAMPCを第一選択抗菌薬とする治療戦略を実践してきた。その結果、セフェム系抗菌薬の使用割合が相対的に低下するとともに、ペニシリン中等耐性肺炎球菌(PISP)、ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)の減少が観察された。この成績について、同准教授は「根室市における特殊な医療環境と地理的事実と無縁ではないが、条件さえ整えば日本全国どこでも耐性肺炎球菌の減少は達成可能な目標であることを意味している」と述べた。

一方、ペニシリン系抗菌薬を中心とした治療を行ってもペニシリン結合蛋白の遺伝子変異を持つ肺炎球菌株は減少せず、β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性(BLNAR)インフルエンザ菌が増加しているなど、未解決の課題も多い。同准教授は「次なる一手は抗菌薬の総量抑制である。それには、鼓膜切開や鼓膜換

気チューブ留置などの観血的治療を適切な時期に行うことが必要」と指摘。また「わが国ではいまだ認可さ

## 小児急性中耳炎はいずれのタイプも診療所が治癒に導くべき

かみで耳鼻咽喉科クリニック(静岡県)の上出洋介氏は、2歳以下の乳幼児の中耳炎の治療について検討。「小児急性中耳炎はどのようなタイプであれ、診療所が治癒に導かなければならない疾患である」と述べた。

## 遷延性中耳炎の治療はきわめて困難

2004~06年の3年間に同クリニックを受診した2歳以下の小児のうち、単純急性中耳炎は404例、難治性中耳炎は255例であった(表)。それらを検討した結果から単純急性中耳炎について、上出氏は「小児急性中耳炎診療ガイドラインに沿った治療で1か月以内に約9割が治癒している」とし、また「見分け方として、鼓膜所見が比較的軽微であり、片側罹患が半数を占めている。たとえ鼓膜の膨隆が強くても鼓膜表面がきれいなことが手がかりとなる。1回の鼓膜切開で治癒に導くことができる」と述べた。

一方、難治性中耳炎について、同氏は「同ガイドラインに沿った治療では簡単に治癒に導くことができない。保育園に通園している影響が強く、繰り返して感染している」と指摘。また「見分け方として鼓膜所見がきわめて増悪していることが多く、混濁、肥厚している。表面が汚らしく、以前から何度も中耳炎を起こしている形跡が見られる」と述べ

れていない新しい肺炎球菌ワクチンの導入も非常に期待される」と述べた。

た。今回の検討では急性中耳炎の暫定的分類に基づき、難治性中耳炎を1群:反復性中耳炎, 2群:急性中耳炎遷延型, 3群:遷延性中耳炎, 4群:反復性急性渗出性中耳炎の4群に分けた。同氏は「1~2群は従来の治療で切り抜けることも可能だが、3群は治療がきわめて困難であった」と述べた。

そのうえで、遷延性中耳炎の治療戦略として、①鼓膜所見から遷延性中耳炎と判断される児を抽出できる眼を持つ②抗菌薬はアモキシシリン(AMPC)高用量かクラブラン酸(CVA)/AMPを用いる③鼓膜切開は選択肢であるが、複数回の切開は避ける一が挙げられる。

また、鼓膜換気チューブ留置については、①早い段階での留置を意図する②チューブの種類を適切に選択する③留置は炎症のピーク時を避ける④外来での留置術が望ましい⑤術後3週間程度の治療期間を確保する⑥留置期間は3か月以上とする⑦合併症に留意する一などの治療戦略を挙げた。

〈表〉同クリニックにおける小児中耳炎の内訳

	(50%:50%)		正常	合計
	単純	難治性		
0歳(例)	166	108	281	555
1歳(例)	163	124	223	510
2歳(例)	75	23	136	234
計	404	255	640	1,299
	(61%:39%)			

## 耐性菌蔓延予防に鼻水の停止が重要

杉田耳鼻咽喉科(千葉県)の杉田麟也氏は、乳幼児の鼻副鼻腔炎における鼻水の役割について考察。「耐性菌が乳幼児および成人に蔓延するのを予防するためには、鼻水の停止が重要」と述べた。

## 抗菌薬の使い分けを

小児科医を中心に、「鼻水に対しては抗菌薬を投与すべきではない」、「安易な抗菌薬の使用は耐性菌を増加させる原因になる」などとする考えが根強い。杉田氏は「確かに、感冒初期やアレルギー性鼻炎の水様性鼻汁には抗菌薬の投与は必要がない。しかし、発熱など感冒症状が治癒したのち、7~10日間以上も膿性や粘膿性鼻汁が続き、細菌性副鼻腔炎と診断された場合は抗菌薬投与の対象となりうる」と述べた。

鼻水や後鼻漏が原因となる疾患や病態として、乳幼児期に最も高頻度なものは、後鼻漏が気管に流れ込んで生じる湿性咳、急性中耳炎や渗出性中耳炎、細菌性結膜炎、結膜炎・中耳炎・鼻副鼻腔炎症候群である。なお、膿性鼻汁、粘膿性鼻汁を主訴と

して同院を受診した0~3歳児の急性中耳炎合併率は50%を上回っていたという。

さらに、鼻水や後鼻漏が咳やくしゃみで飛沫となり1m以内に飛散して、家庭内交叉感染(子供-父母-祖父母)や院内感染の原因となりうる。ちなみに、同氏は診察中に乳児のくしゃみにより飛沫が目に入ること何回か経験している。直ちに水道水で洗顔すればよいが、忘れてしまうと夕刻から夜に眼脂が出て細菌性結膜炎を発症することがあるという。

家庭内交叉感染の連鎖を断ち切るためにも、鼻水を停止させることが重要である。しかし、同氏は「多剤耐性肺炎球菌(DRSP)やβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性(BLNAR)インフルエンザ菌が乳幼児だけでなく、父母、祖父母まで蔓延した現在では、従来型の経験的な抗菌薬治療では期待する臨床効果が得られにくい」と指摘。さらに「抗菌薬の使い分け、いわゆる“さじ加減”が重要である。1種類の抗菌薬では治療が不十分である」と述べた。