

小児急性中耳炎 診療ガイドライン

2013 年版

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・エアロゾル学会—編

金原出版株式会社

小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会

日本耳科学会

工藤 典代 (委員長)	千葉県立保健医療大学健康科学部栄養学科 (2012年10月6日より委員長)
高橋 晴雄 (前委員長)	長崎大学大学院耳鼻咽喉・頭頸部外科学 (2012年10月5日まで委員長, 前任)
宇野 芳史	宇野耳鼻咽喉科クリニック
上出 洋介	かみで耳鼻咽喉科クリニック
喜多村 健 (アドバイザー)	東京医科歯科大学医歯学総合研究科耳鼻咽喉科学

日本耳科学会推薦

中山 健夫	京都大学大学院健康情報学
-------	--------------

日本小児耳鼻咽喉科学会

飯野ゆき子	自治医科大学附属さいたま医療センター耳鼻咽喉科
泰地 秀信	東京都済生会中央病院耳鼻咽喉科

日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会

山中 昇	和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
鈴木 賢二	藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

2013年版序

2006年に初版が作成、出版されました“小児急性中耳炎診療ガイドライン”もこの度第3版の出版を迎えました。前版の2009年版が出版された直後の2010年5月より改訂作業にとりかかりましたが、予想以上に起炎菌や難治化などの急性中耳炎の病態の変化、ワクチンによる予防を含めた治療法の発展などが多岐に亘り、作業に時間を要しました。

今回の2013年版では、2009年版以降の起炎菌の変化とその感受性、重症度分類に用いる症状・所見とスコアによる重症度判定基準の見直し、肺炎球菌迅速検査キット、肺炎球菌ワクチン、最新の起炎菌およびその感受性抗菌薬、漢方補剤による治療、難治性・遷延性中耳炎に関して、新たなデータに基づいて記載を変更、追加しました。皆様方の日常診療のお役に立てれば幸いに存じます。なお、2009年版まで巻末に掲載しておりました文献の一覧表（Abstract Table）は、今回の改訂版ではボリューム増加のため、日本耳科学会のホームページに公開する本改訂版ガイドラインに掲載することにいたしました。

本ガイドラインをご覧いただければおわかりかと思いますが、急性中耳炎の診断、治療の進歩にはめざましいものを感じます。その反面、薬剤耐性菌の増加など、病原体の進化も予想を超えるものがあります。したがって、本ガイドラインを含めた急性感染症の診療ガイドラインに関しては、今後もこのような数年ごとの改訂作業がほぼ永遠に続くことが予想されますが、これからの方向性としてはより予防に重点が置かれることが一つのポイントでしょうか。

最後に、この3年間の改訂作業に多大な時間とエネルギーを費やしていただきました、小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会の委員の皆様には深謝申し上げます。

2013年6月7日

小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会前委員長
高橋 晴雄

2006年版 序(初版)

“小児急性中耳炎診療ガイドライン”は、2002年10月に当時の日本耳科学会の山本悦生理事長の提案により2003年に発足した“小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会（委員長・喜多村健東京医科歯科大学教授）”が、日本小児耳鼻咽喉科学会並びに日本耳鼻咽喉科感染症研究会の協力を得て三年以上にわたって取り組んだ成果であり、その努力の結晶であります。本ガイドラインは、日本耳鼻咽喉科学会のガイドライン委員会にEBMの専門家として招かれ二度にわたり診療ガイドラインの作成についての講演を担当された、現在京都大学大学院医学研究科社会健康医学系健康情報学分野の中山健夫教授による“EBMを用いた診療ガイドライン作成・活用ガイド”（金原出版・2004年）に準拠して作成されました。公表に至るまでに日本耳鼻咽喉科学会ガイドライン委員会ならびに理事会、日本耳科学会理事会の皆様から有益な御助言をいただきました。ここに御礼申し上げます。

最後に、喜多村健委員長を初めとして急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会に参加された委員の皆様のご熱意と完成への努力に、日本耳科学会を代表し感謝申し上げます。

2006年10月20日

日本耳科学会理事長
加我 君孝

目次

1. 要約	7
2. 作成者	7
3. 資金提供者・スポンサー	8
4. 前書き	8
5. 作成目的ならびに目標	9
6. 利用者	10
7. 対象	10
※付記1 反復性中耳炎の診療についての提案	10
1) 反復性中耳炎の定義	10
2) 反復性中耳炎の病態とリスクファクター	10
3) 反復性中耳炎の治療	11
※付記2 難治性中耳炎・遷延性中耳炎の診療についての提案	12
1) 急性中耳炎診療における難治性中耳炎の定義	12
2) 難治性中耳炎の背景と病態	12
3) 遷延性中耳炎の定義	12
4) 急性中耳炎に関連する用語の分類と定義	12
8. 急性中耳炎の定義	15
9. 本邦における小児急性中耳炎症例からの検出菌と抗菌活性	15
1) 小児急性中耳炎症例からの検出菌について	15
2) 各種薬剤の主要検出菌に対する抗菌活性	20
10. エビデンスの収集	29
1) 使用したデータベース	29
2) 検索期間	29
3) 採択基準	29
4) 採択法	29
11. 推奨度決定基準	30
12. エビデンス統合のための手法	31
13. リリース前のレビュー	32
14. 更新の計画	32
15. 推奨および理由説明	32
16. 患者の希望	32
17. 治療アルゴリズム	33
18. 実施における検討事項	33
19. 診断・検査法	36
CQ 19-1 急性中耳炎は、どのような状態のときに診断されるか	36
CQ 19-2 急性中耳炎の重症度は、どのようにして判定されるか	39
CQ 19-3 急性中耳炎の診断に、ティンパノメトリーは有用か	44
CQ 19-4 急性中耳炎の診断に、問診は必要か	45

20. 予 防	51
CQ 20-1 PCV は小児急性中耳炎の予防に有効か	51
21. 治 療	54
CQ 21-1 軽症の小児急性中耳炎の治療として、抗菌薬非投与は妥当か	54
CQ 21-2 急性中耳炎の鎮痛に抗菌薬は有用か	57
CQ 21-3 急性中耳炎に抗菌薬を使用する場合に何を使用するか	58
CQ 21-4 抗菌薬の投与期間はどのくらいが適切か	63
CQ 21-5 鼓膜切開はどのような症例に適応となるか	65
CQ 21-6 点耳薬はどのような症例に適応となるか	67
CQ 21-7 治療上注意すべき点、抗菌薬、鎮痛薬以外に用いる薬剤、 治療法について	68
CQ 21-8 反復性中耳炎に対して漢方補剤は有効か	70
21-9 小児急性中耳炎症例の治療アルゴリズム	71

転載禁止

1 要約

目的: 小児急性中耳炎（15歳未満）の診断・検査法を示し、本邦の急性中耳炎症例の起炎菌と薬剤感受性や世界的なワクチンの進歩を考慮して、エビデンスに基づきガイドライン作成委員会のコンセンサスが得られた治療法を推奨する。

方法: 本邦における小児急性中耳炎症例の最新の検出菌と抗菌活性やワクチンの効果を検討し、急性中耳炎の診断・検査法・治療について Clinical Question (CQ) を作成し、2000～2004年に発表された文献を検索し、2006年版として報告した。2009年版では、2004～2008年に発表された文献、さらに2013年版では2009～2012年に発表された文献を追加して、同様の検討を行った。

結果: 急性中耳炎を鼓膜所見と臨床症状から軽症、中等症、重症に分類して、重症度に応じた推奨される治療法を提示した。

結論: 正確な鼓膜所見の評価が、重症度の判断ならびに治療法の選択に重要である。

2 作成者

小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会を表1に記載した。本委員会は、日本耳科学会、日本耳鼻咽喉科感染症研究会（2013年8月1日より日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会）、日本小児耳鼻咽喉科学会の3団体で構成される。2003年1月8日に第1回の委員会が開催され、2006年版を同年3月に日本耳鼻咽喉科感染症研究会ホームページにて発表し、日本耳科学会ならびに日本小児耳鼻咽喉科学会の機関誌と、日本医療機能評価機構のホームページにおいて発表し、書籍として刊行した（Otol Jpn 2006, 小児耳鼻 2006, 日本医療機能評価機構, 金原出版 2006）。2006年版の評価を受け、2007年1月7日に第13回委員会にて改訂版の作成を開始し、2009年1月に書籍として刊行した。また、日本医療機能評価機構・医療情報サービス Minds のホームページに2010年10月19日に発表した。2013年版は、2010年5月から改訂作業を開始した。

表1 小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会

氏名	所属	専門
工藤 典代*1	千葉県立保健医療大学健康科学部栄養学科	耳鼻咽喉科学
高橋 晴雄*2	長崎大学大学院耳鼻咽喉・頭頸部外科学	耳鼻咽喉科学
宇野 芳史	宇野耳鼻咽喉科クリニック	耳鼻咽喉科学
飯野ゆき子	自治医科大学附属さいたま医療センター耳鼻咽喉科	耳鼻咽喉科学
上出 洋介	かみで耳鼻咽喉科クリニック	耳鼻咽喉科学
泰地 秀信	東京都済生会中央病院耳鼻咽喉科	耳鼻咽喉科学
山中 昇	和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	耳鼻咽喉科学
鈴木 賢二	藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	耳鼻咽喉科学
中山 健夫	京都大学大学院健康情報学	健康情報学
喜多村 健*3	東京医科歯科大学医歯学総合研究科耳鼻咽喉科学	耳鼻咽喉科学

*1: 委員長, *2: 前委員長, *3: アドバイザー

3 資金提供者・スポンサー

本ガイドラインは、日本耳科学会の事業費によって作成された。日本耳科学会は、特定の団体・企業からの支援を受けているものではない。ガイドライン作成期間中に、本ガイドライン作成委員会の構成員に非個人的な金銭利害を提供した団体・企業のリストを示す（別表）。

別表 ガイドライン作成委員に非個人的金銭利害を提供した団体(50音順)

アステラス製薬株式会社	興和新薬株式会社	中外製薬株式会社
アストラゼネカ株式会社	サノフィ株式会社	株式会社日研化学研究所
エーザイ株式会社	塩野義製薬株式会社	日本新薬株式会社
大塚製薬株式会社	千寿製薬株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
小野薬品工業株式会社	第一三共株式会社	バイエル薬品株式会社
株式会社日本ルミナス	大正富山医薬品株式会社	ファイザー株式会社
キッセイ薬品工業株式会社	大日本住友製薬株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社
杏林製薬株式会社	大鵬薬品工業株式会社	MSD 株式会社
協和発酵キリン株式会社	武田薬品工業株式会社	
グラクソ・スミスクライン株式会社	田辺三菱製薬株式会社	

4 前書き

急性中耳炎は、高頻度に小児が罹患する代表的な上気道炎で、主として耳鼻咽喉科医が対象とする疾患である。しかし、本邦における急性中耳炎の正確な罹患頻度は不明である。欧米の報告によると、急性中耳炎は、生後1歳までに62%、生後3歳までに83%が少なくとも1回は罹患するとされている（Teele et al. 1989）。Fadenらは、1歳までには75%の小児が罹患すると報告している（Faden et al. 1998）。

急性中耳炎の治療では、欧米から抗菌薬を使用しない報告がなされている。オランダでは、急性中耳炎症例の90%以上に抗菌薬は不要で、発症3～4日は抗菌薬を投与せずに経過観察することが提唱されている（van Buchem et al. 1985, Damoiseaux et al. 2000）。また、Rosenfeldらも観察を治療の選択肢として報告し（Rosenfeld et al. 2003a, b, c）、直ちには抗菌薬を投与せずに48あるいは72時間後の症状が改善しないときの抗菌薬投与でも、臨床成績に有意差はないとしている（Spiro et al. 2006, Little et al. 2006）。抗菌薬投与とplaceboのランダム化比較試験のCochrane Reviewでも、抗菌薬の小児急性中耳炎に対する効果は乏しいとされている（Glaziou et al. 2004）。また、amoxicillin (AMPC) とplaceboの二重盲検ランダム化比較試験においても、両者に有意ある治療効果の差は認められていない（Le Saux et al. 2005, McCormick et al. 2005）。Daganら、Toltzisらは、総説ならびに症例対照研究により、種々の薬剤の使用は上咽頭における耐性肺炎球菌の存続を増加し、投与薬剤に耐性の肺炎球菌株が中耳貯留液に重感染するため、抗菌薬使用を減らすように勧めている（Dagan 2000, Dagan et al. 2001, Toltzis et al. 2005）。

一方、本邦では、急性中耳炎、急性副鼻腔炎、急性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍の起炎菌の全国調査が定期的に施行され、薬剤耐性菌の検出頻度が多くなっている現状が報告されており（鈴木ら2000, 西村ら2004）、欧米の報告の成績はそのまま適用されない。さらに、従来の臨床評価は、用いる項目、評価レベルが欧米においても必ずしも統一されていない（Chan et al. 2001）。そのため、小児急性中耳炎の診断と治療については、本邦の現状に基づいた検討と統一された評価が

必要である。上記の観点から、日本耳科学会、日本耳鼻咽喉科感染症研究会、日本小児耳鼻咽喉科学会は、小児急性中耳炎の診療を支援する目的に、根拠に基づく医療（Evidence-based Medicine；EBM）に準拠して（中山 2004）、診療ガイドライン 2006 年版を作成した。

2006 年版のガイドラインの認知度は、石川県内の耳鼻咽喉科医、小児科医を対象とした調査から、耳鼻咽喉科医の 85%、小児科医の 52%であり、このなかの耳鼻咽喉科医 56%、小児科医 49%が実際に使用と報告されている（伊藤ら 2008）。また、ガイドラインに準拠した診療による治療成績もおおむね良好であった（林ら 2007、菅原ら 2008）。以上の結果を踏まえて、日本耳科学会、日本耳鼻咽喉科感染症研究会、日本小児耳鼻咽喉科学会は、2006 年版を改訂し、2009 年版として報告した。

2009 年版の発表後、2009 年にはカナダ（Forgie S, et al. 2009）、2010 年にはイタリア（Marchisio et al. 2010）から小児急性中耳炎診療ガイドラインが報告された。特筆されるのは、イタリアのガイドラインでは、本邦のガイドラインと同様に、詳細な鼓膜所見の同定と記載が重要としており、小児科医で詳細な鼓膜所見の同定と記載ができない際には、手術用顕微鏡あるいは内視鏡による鼓膜観察が可能な耳鼻咽喉科医への紹介を選択肢としている点であり、鼓膜所見の詳細な観察に基づく診療を重視した本ガイドラインの主旨と一致している。また、2013 年に米國小児科学会は 2004 年版のガイドラインの改訂版を発表したが、そのなかでも、急性中耳炎の診断には詳細な鼓膜所見の観察が必要と強調している（Lieberthal et al. 2013）。

2013 年版では、2009 年版以降の起炎菌の変化とその感受性、重症度分類に用いる症状・所見とスコアによる重症度判定基準の見直し、肺炎球菌迅速検査キットならびに肺炎球菌ワクチン、新たな抗菌薬、漢方補剤による診療、難治性・遷延性中耳炎に関して、新たなデータに基づいて記載を変更あるいは追加した。その他の項目に関しては、大きな変更点はない。しかし、2006 年版、2009 年版を参照せずに使用可能な診療ガイドラインとするために、2006 年版、2009 年版と重複する事項も記載した。

本ガイドラインはあくまで診療を支援するためのものであり、診療を拘束するものではない^{註 1)}。これを実際に臨床の現場でどのように患者に用いるかは、医師の専門的知識と経験をもとに、患者の意向や価値観を考慮して判断されるものである。有効性を示す高いレベルのエビデンスがないことは、その治療法が無効であること、または行ってはならないことを直接的に意味するものではない。しかし、そのような治療法を用いる場合には、その臨床的有効性の評価、そして患者とのコミュニケーションについて、いっそうの配慮が必要とされるものである。診療ガイドラインにおける推奨事項は、個々の臨床状況で行われるべき医療内容の法的根拠とはならないことを重ねて強調したい（Hurwitz 1999）。本ガイドラインは、2006 年版、2009 年版と同様に公表後、利用者ならびに患者の意見を反映し、さらに外部評価も受けて定期的に改訂の予定である。

註 1：ガイドラインは次のように位置づけられる。

規制 (regulations) > 指令 (directive) > 推奨 (recommendation) ≧ 指針 (guideline)

〔Last JM 編・日本疫学会誌 第 3 版疫学辞典（一部追加）による〕

5 作成目的ならびに目標

本ガイドラインの目的は、小児急性中耳炎（15 歳未満^{註 2)}）の診断・検査法を示し、本邦の急性中耳炎症例の起炎菌と薬剤感受性を考慮して、エビデンスに基づき、ガイドライン作成委員のコンセンサスが得られ、推奨される治療法の作成である。本ガイドラインが、小児急性中耳炎患

者の診療にあたり臨床的判断を支援するために活用され、中耳炎患者の診断・治療に有益となることを目標とする。

註2：厚生労働省の平成12年12月15日付の医薬審第1334号「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」では、小児患者の医薬品の試験デザイン上の年齢区分として、早産時、正期産新生児（0から27日）、乳幼児（28日から23カ月）、児童（2歳から11歳）、青少年（12歳から16又は18歳）を提唱している。本ガイドラインでは、一般的な小児の基準である15歳未満を採用した。

6 利用者

主として正確な鼓膜所見の評価、鼓膜切開を含む耳処置を施行しうる耳鼻咽喉科医を利用者とする。

7 対象

15歳未満の小児急性中耳炎で、発症1カ月前に急性中耳炎ならびに滲出性中耳炎がない症例、鼓膜換気チューブが留置されていない症例、頭蓋・顔面奇形のない症例、免疫不全のない症例を対象とする。以下は対象としないこととした。すなわち、顔面神経麻痺・内耳障害などの合併症を呈する急性中耳炎、ならびに急性乳様突起炎に伴う耳介聳立、Gradenigo症候群などがみられる急性中耳炎である。急性中耳炎と鑑別困難な水疱性鼓膜炎があるが、今回のガイドラインの対象とはしていない。

反復性中耳炎（過去6カ月以内に3回以上、12カ月以内に4回以上の急性中耳炎に罹患を定義として提案）は、ガイドライン作成委員のコンセンサスが得られた内容を付記1として示した。71～73ページに治療アルゴリズムを提示しているが、各々の治療アルゴリズムの3次治療においても軽快しない例は難治例とする。難治例の診療については、本ガイドラインでは対象としない。

※付記1 反復性中耳炎の診療についての提案

1) 反復性中耳炎の定義

反復性中耳炎の定義は、国内外で標準化されたものはないが、本ガイドラインでは、比較的最近の論文で汎用されている「過去6カ月以内に3回以上、12カ月以内に4回以上の急性中耳炎に罹患」と定義した（Sher et al. 2005, Ables et al. 2004, Arrieta et al. 2004）。

2) 反復性中耳炎の病態とリスクファクター

反復性中耳炎の病態は、単純性の急性中耳炎を繰り返すタイプと、滲出性中耳炎に罹患している患儿が急性増悪として単純性の急性中耳炎を繰り返すタイプに分類される。

反復性中耳炎のリスクファクターとしては、低年齢、起炎菌の耐性化、罹患者の免疫能、生活・環境要因が提唱されている。2歳未満の低年齢は遺伝学的背景からもリスクファクターとなると報告されている（Wiertsema et al. 2006）。起炎菌では、多剤耐性の肺炎球菌が原因であることが多いという報告もあり（van Kempen et al. 2004）、抗菌薬の効果の低下に伴い、鼻咽腔からの不十分な除菌が反復化の一つの要因と考えられている。宿主の起炎菌に対する低い免疫応答の関与も重要である（Yamanaka et al. 2008）。母乳の重要性に関しては、母体から得られる免疫能と反復性中耳炎の発症の関連も推測され、母乳哺育の欠如が反復性

中耳炎発症の高いリスクとされている (Lubianca Neto et al. 2006)。生活・環境に関する要因としては、兄弟あり、保育園児、おしゃぶりの使用、受動喫煙などがリスクファクターとなっている (Lubianca Neto et al. 2006)。

その他のリスクファクターとして、胃食道逆流症 (GERD) が関与していることは食道 24 時間 pH モニターの計測や (Veletic et al. 2000)、中耳貯留液中の pepsin/pepsinogen 測定 (Tasker et al. 2002, Rozmanic et al. 2002) から報告されている。システマティックレビューでは、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) を用いた 2 つのランダム化比較試験では有意な効果が確認できないことが報告されている (Miura et al. 2011)。

3) 反復性中耳炎の治療

前述した要因が、反復性中耳炎発症のリスクファクターと想定され、起炎菌の耐性化に対しては、抗菌薬投与の前に必ず細菌の感受性検査を行い、適切な投与量の抗菌薬の選択が必要となる。推奨される抗菌薬は本ガイドラインで提示した。

肺炎球菌ワクチン接種が、欧米では反復性中耳炎の予防目的として用いられている。オランダからは、7 価蛋白結合型肺炎球菌ワクチンと肺炎球菌多糖体ワクチン接種の二重盲検ランダム化比較試験で、反復性中耳炎の罹患頻度の有意な減少はなかったと報告されている (Brouwer et al. 2005)。また、Cochrane Review では、肺炎球菌多糖体ワクチンの有用性は認めるも、蛋白結合型ワクチンは推奨されていない (Straetemans et al. 2004)。一方、チェコからの二重盲検ランダム化比較試験では、インフルエンザ菌 D 蛋白結合 11 価莢膜肺炎球菌多糖体ワクチンが、肺炎球菌ならびにインフルエンザ菌による急性中耳炎に有意な予防効果が認められている (Prymula et al. 2006)。本邦では、2009 年に 7 価蛋白結合型肺炎球菌ワクチンが認可された。このワクチンは、本邦の小児急性中耳炎中耳貯留液より分離された肺炎球菌の血清型の 62.9%、薬剤耐性菌の 78.0% をカバーしており、肺炎球菌に対しては 34.4~62.5%、薬剤耐性肺炎球菌に対しては 39.8~49.1% の予防効果が期待されている。また、交叉反応性も含めると急性中耳炎全体として、7.6~9.4% の予防効果が期待される。なお、13 価肺炎球菌結合型ワクチンは、2013 年 5 月 27 日に薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において承認了承され、同年 6 月 18 日に製造販売承認を取得した。今後、厚生労働省ならびに予防接種・ワクチン分科会等で定期接種化等について検討されると思われる。

本邦独自の治療として提唱されているのが、漢方補剤による免疫能の上昇に基づくと考えられる予防効果で、十全大補湯の有効性が報告された (Maruyama ら 2008, 吉崎 2012)。

外科的治療として、アデノイド切除術はランダム化比較試験で、反復性中耳炎の頻度を減少させることはなく、予防効果もないとされている (Oomen et al. 2005, Hammaren-Malmi et al. 2005, Koivunen et al. 2004)。一方、鼓膜切開術は本邦の症例対照研究で、反復性中耳炎の発症頻度低下に有意な効果は認められていないが (Nomura et al. 2005)、鼓膜換気チューブの 1 年あるいは 1 カ月の短期留置で罹患頻度の有意な低下が示されている (宇野 2007a, b)。生活・環境の要因に対処するには、生後~2 歳未満までの免疫学的未熟期間の集団保育の制限と、母乳哺育が望ましい。

※付記2 難治性中耳炎・遷延性中耳炎の診療についての提案

急性中耳炎の診療上、初診時の重症度分類において中等症や重症で、治療アルゴリズムに沿った治療を行っても改善傾向がなく、初診時の鼓膜異常所見に改善なく、あるいは悪化している例がある。例えば、耳漏の持続や鼓膜切開孔閉鎖後の高度の鼓膜膨隆などである。

一方で、急性中耳炎の顕著な症状がみられないにもかかわらず、鼓膜所見上は急性中耳炎と同様の所見を示す例があり、semi-hot ear とよばれる (Sade 1979)。急性症状を伴わないために、耳鼻咽喉科診療中に偶然にこのような例に遭遇することもある。

治療を前提とした場合、治療アルゴリズムに沿った治療が終了後も改善傾向のない例を難治例と考え、その背景や病態を考慮する必要があると考えられる。以下に定義を提案し、その病態や背景について述べる。

1) 急性中耳炎診療における難治性中耳炎の定義

難治性中耳炎の定義は、国内外で標準化されたものはない。急性感染症の分野では、急性感染症の治療を継続して行っても治癒しない状態を難治性とよぶ傾向にある。この考え方に沿うと、急性中耳炎診療時の難治性中耳炎とは、中等症、重症の急性中耳炎に対し、小児急性中耳炎診療ガイドラインに沿った治療を行っても、初診時の鼓膜所見（中等症、重症）の改善をみず、臨床症状や鼓膜の異常所見が持続しているか悪化している状態と考えられる。したがって、難治性中耳炎とは、「急性中耳炎の治療を行っても鼓膜所見が改善せず、初診時の臨床症状や鼓膜の異常所見が持続しているか、悪化している状態」と定義する。

2) 難治性中耳炎の背景と病態

薬剤感受性を考慮した抗菌薬を選択のうえ、必要十分と考えられる量による抗菌薬治療と鼓膜切開による排膿を行っても高度の鼓膜異常所見が持続している場合、宿主の免疫能、好中球機能異常、易感染性、胃食道逆流現象 (GER)、胃食道逆流症 (GERD) などの個体の状態 (Veletic et al. 2000, Tasker et al. 2002, Rozmanic et al. 2002, Miura et al. 2012) と起炎微生物を再考し、抗菌薬、鼓膜切開や鼓膜換気チューブ留置 (宇野 2007a, b) を含む局所処置などを含めた治療や、抗菌薬静脈内投与などの治療を考慮する必要がある。

3) 遷延性中耳炎の定義

急性中耳炎の発症を契機とするかどうかは不問である。「耳痛発熱などの急性症状が顕在化していない状態で、急性中耳炎にみまがう鼓膜所見を呈している状態が3週間以上持続している状態を遷延性中耳炎」と定義する。従来 semi-hot ear とよばれていた状態 (Sade 1979)、ないしは国際中耳炎学会研究会議報告 (Report of research conference on recent advance in otitis media with effusion) での亜急性期 (subacute phase) に相当する (Senturia et al. 1980)。

4) 急性中耳炎に関連する用語の分類と定義

上記から、滲出性中耳炎を主体とした中耳炎を除き、急性中耳炎に関連する病態に対し、現段階では以下のように分類される。

- **反復性中耳炎**：過去 6 カ月以内に 3 回以上，12 カ月以内に 4 回以上の急性中耳炎に罹患 (Sher et al. 2005, Ables et al. 2004, Arrieta et al. 2004, 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009 年版)。反復性中耳炎のなかには，急性中耳炎の間欠期が正常であるもの，間欠期にしばしば semi-hot ear などの鼓膜所見を呈するもの，間欠期に中耳貯留液が認められ滲出性中耳炎を呈しているものなどがある。
- **難治性中耳炎**：急性中耳炎の治療を行っても鼓膜所見が改善せず，初診時の臨床症状や鼓膜の異常所見が持続しているか，悪化している状態。
- **遷延性中耳炎**：耳痛発熱などの急性症状が顕在化していない状態で，急性中耳炎にみまがう鼓膜所見を呈している状態が 3 週間以上持続している状態 (Senturia et al. 1980)。
- さらに，再燃と再発は以下のように定義する。
- **再燃**：急性中耳炎の治療を開始し，改善傾向がみられたにもかかわらず，再び鼓膜所見が悪化し，急性中耳炎の症状を呈してきたもの。
- **再発**：いったん鼓膜所見が正常化したにもかかわらず，3 週間以内に急性中耳炎を発症したものの。

【参考文献】

- 1) Sher L, Arguedas A, Husseman M, Pichichero M, Hamed KA, Biswas D, Pierce P, Echols R. Randomized, investigator-blinded, multicenter, comparative study of gatifloxacin versus amoxicillin/clavulanate in recurrent otitis media and acute otitis media treatment failure in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24(4): 301-8.
- 2) Ables AZ, Warren PK. High-dose azithromycin or amoxicillin-clavulanate for recurrent otitis media? *J Fam Pract.* 2004; 53: 186-8.
- 3) Arrieta A, Singh J. Management of recurrent and persistent acute otitis media: new options with familiar antibiotics. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: S115-24.
- 4) Wiertsema SP, Herpers BL, Veenhoven RH, Salimans MM, Ruven HJ, Sanders EA, Rijkers GT. Functional polymorphisms in the mannan-binding lectin 2 gene: effect on MBL levels and otitis media. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 1344-50.
- 5) van Kempen MJ, Vaneechoutte M, Claeys G, Verschraegen GL, Vermeiren J, Dhooge IJ. Antibiotic susceptibility of acute otitis media pathogens in otitis-prone Belgian children. *Eur J Pediatr.* 2004; 163: 524-9.
- 6) Yamanaka N, Hotomi M, Billal DS. Clinical bacteriology and immunology in acute otitis media in children. *J Infect Chemother.* 2008; 14(3): 180-7.
- 7) Lubianca Neto JF, Hemb L, Silva DB. Systematic literature review of modifiable risk factors for recurrent acute otitis media in childhood. *J Pediatr (Rio J).* 2006; 82: 87-96.
- 8) Velepici M, Rozmanic V, Velepici M, Bonifacic M. Gastroesophageal reflux, allergy and chronic tubotympanic disorders in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000; 55: 187-90.
- 9) Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, P Birchall J, Pearson JP. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope.* 2002; 112: 1930-4.
- 10) Rozmanic V, Velepici M, Ahel V, Bonifacic D, Velepici M. Prolonged esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux in children with chronic

- tubotympanal disorders. *J Pediatr Gastroentrol Nutr.* 2002; 34: 278-80.
- 11) Miura MS, Mascaro M, Rosenfeld RM. Association between otitis media and gastroesophageal reflux: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 146(3): 345-52.
 - 12) Brouwer CN, Maille AR, Rovers MM, Veenhoven RH, Grobbee DE, Sanders EA, Schilder AG. Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2005; 115: 273-9.
 - 13) Straetemans M, Sanders EAM, Veenhoven RH, Schilder AGM, Damoiseaux RAMJ, Zielhuis GA. Pneumococcal vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (1): CD001480.
 - 14) Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet.* 2006; 367: 740-8.
 - 15) Maruyama Y, Hoshida S, Furukawa M, Ito M. Effects of Japanese herbal medicine, Juzen-taiho-to, in otitis-prone children -a preliminary study. *Acta Otolaryngol.* 2008; 12: 1-5.(Epub ahead of print)
 - 16) 吉崎智一. 小児反復性中耳炎に対する十全大補湯の有用性に関する多施設共同非盲検ランダム化比較試験 (H21-臨床研究-一般-007) に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金・医療技術実用化総合研究事業. 平成 21 年度～23 年度総合研究報告書. 2012
 - 17) Oomen KP, Rovers MM, van den Akker EH, van Staaïj BK, Hoes AW, Schilder AG. Effect of adenotonsillectomy on middle ear status in children. *Laryngoscope.* 2005; 115: 731-4.
 - 18) Hammaren-Malmi S, Saxen H, Tarkkanen J, Mattila PS. Adenoidectomy does not significantly reduce the incidence of otitis media in conjunction with the insertion of tympanostomy tubes in children who are younger than 4 years: a randomized trial. *Pediatrics.* 2005; 116(1): 185-9.
 - 19) Koivunen P, Uhari M, Luotonen J, Kristo A, Raski R, Pokka T, Alho OP. Adenoidectomy versus chemoprophylaxis and placebo for recurrent acute otitis media in children aged under 2 years: randomised controlled trial. *BMJ(Clinical research ed.).* 2004; 328: 487.
 - 20) Nomura Y, Ishibashi T, Yano J, Ichikawa T, Shinogami M, Monobe H, Hirai R, Kaga K. Effect of myringotomy on prognosis in pediatric acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005; 69: 61-4.
 - 21) 宇野芳史. 小児難治性反復性中耳炎に対する長期鼓膜換気チューブ留置術の有効性について. *Otol Jpn.* 2007(a); 17: 16-25.
 - 22) 宇野芳史. 小児難治性反復性中耳炎に対する短期鼓膜換気チューブ留置術の有効性について. *Otol Jpn.* 2007(b); 17: 194-202.
 - 23) Sade J.1. Clinical picture: Secretory otitis media and its sequelae(Sade J ed.). New York, Churchill Livingstone, 1979(Monographs in clinical otolaryngology: v.1), pp1-11.
 - 24) Senturia BH, Paparella MM, Lowery HW, KleinJO, Arnold WJ, Lim DJ, Axelsson GA, Paradise J, Bluestone CD, Sade J, Howie VM, Woods Raymond, Hussl B, Wullstein HL, Ingelstedt S, Wullstein SR. Panel I -A Definition and Classification. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1980; 89(Suppl 68): 4-8.

8 急性中耳炎の定義

本診療ガイドラインでは、急性中耳炎を、「急性に発症した中耳の感染症で、耳痛、発熱、耳漏を伴うことがある」と定義した。さらに以下の注釈を加えた。

注 釈

- ① 急性に発症とは、本人の訴えあるいは両親や保護者により急性症状が発見され、その 48 時間以内に受診した場合と定義する (Harabuchi et al. 2001)。急性炎症の持続期間については、明確なエビデンスは存在しないが、3 週を超えないとする定義が一般的であるので本ガイドラインでも採用する (Senturia et al. 1980)。また、慢性中耳炎の急性増悪は急性中耳炎とは病態が異なるので除く。
- ② 米国内科小児学会が報告した急性中耳炎診療ガイドライン (Subcommittee on Management of Acute Otitis Media 2004) では、急性中耳炎の診断には、(1) 症状が急性に発症、(2) 中耳貯留液の存在、(3) 中耳の急性炎症を示す徴候——の 3 点が求められるとしているが、2013 年の改訂版では中耳の炎症による徴候・症状が急性に発症するものを急性中耳炎と定め、診断には下記の 3 点が推奨されている (Lieberthal et al. 2013)。
 - (1) 中等度～高度の鼓膜の膨隆、あるいは急性外耳炎に起因しない耳漏の出現がみられる。
 - (2) 鼓膜の軽度膨隆および急性に (48 時間以内) 発症した耳痛 (非言語期の児では耳を押さえる、引っ張る、またはこすりつける) がある、あるいは鼓膜の強い発赤がある。
 - (3) 中耳貯留液がみられない (気密耳鏡検査やティンパノメトリーで) 場合には急性中耳炎と診断するべきではない。

9 本邦における小児急性中耳炎症例からの検出菌と抗菌活性

1) 小児急性中耳炎症例からの検出菌について

2007 年の第 4 回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス (2007 年 1 月～6 月に施行) 結果報告 (鈴木ら 2008)、および 2011 年 1 月から 2012 年 6 月まで行われた、日本感染症学会、日本化学療法学会、日本臨床微生物学会との 3 学会合同抗菌薬感受性サーベイランス事業耳鼻咽喉科領域では、過去 5 回 (1994 年、1998 年、2003 年、2007 年、2012 年) 施行した全年齢および小児における急性中耳炎からの検出菌頻度年次推移が報告された (表 2, 図 1)。肺炎球菌の検出頻度は 2007 年までは 34.1% と増加傾向にあったが、2012 年では 29.2% とやや減少している。インフルエンザ菌は 2003 年のサーベイランスまでは 27.4% と増加傾向にあったが、2007 年は 24.2%、2012 年は 26.7% と横ばいとなっている。黄色ブドウ球菌は 2007 年には 4.4%、2012 年では 14.4% であった。モラクセラ・カタラーリスは 2003 年は 7.1%、2007 年は 4.4%、2012 年は 11.3% 検出された。

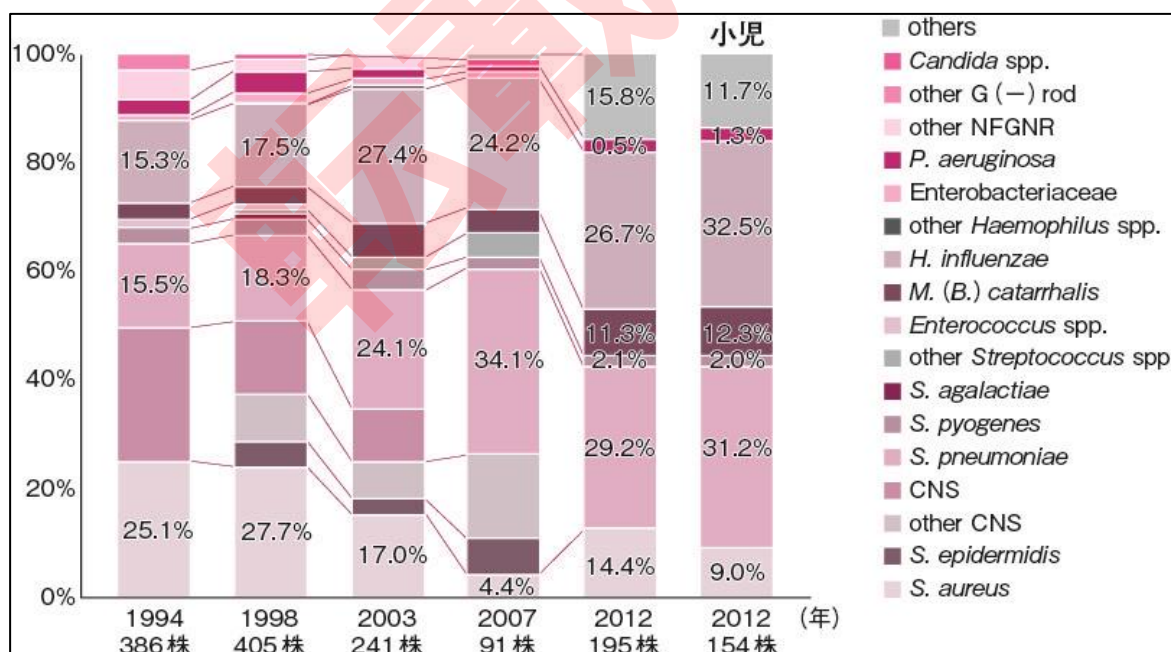
急性中耳炎の起炎菌として、インフルエンザ菌、肺炎球菌、モラクセラ・カタラーリス、化膿連鎖球菌は重要であると考えられるが、黄色ブドウ球菌は主として経外耳道的混入菌と考えられ、起炎菌としては考えにくい。インフルエンザ菌、肺炎球菌、モラクセラ・カタラーリスが 3 大起炎菌であるのは欧米の報告でも同様で、Turner らは生後 2 カ月以内の 109 例 122 件の検出菌の内訳を、インフルエンザ菌 34%、肺炎球菌 46%、モラクセラ・カタラーリス 2% と報告している (Turner et al. 2002)。Commisso らのアルゼンチンの報告でも、肺炎球菌が 39.4%、インフルエンザ菌が 32.7% と大多数を占めている (Commisso et al. 2000)。

表 2 中耳検出菌の年次推移(全国サーベイランス, 鈴木ら 2013)

	解析年 対象株数				
	1994	1998	2003	2007	2012
<i>S. aureus</i>	25.1%	27.7%	17.0%	4.4%	14.4%
<i>S. epidermidis</i>		5.7%	3.3%	6.6%	
other CNS		9.9%	7.5%	15.4%	
CNS	24.6%	15.6%	10.8%		
<i>S. pneumoniae</i>	15.5%	18.3%	24.1%	34.1%	29.2%
<i>S. pyogenes</i>	2.9%	3.5%	4.1%	2.2%	2.1%
<i>S. agalactiae</i>		1.0%			
other <i>Streptococcus</i> spp.		1.0%	2.5%	4.4%	
<i>Enterococcus</i> spp.	1.6%	1.0%			
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	2.9%	4.0%	7.1%	4.4%	11.3%
<i>H. influenzae</i>	15.3%	17.5%	27.4%	24.2%	26.7%
other <i>Haemophilus</i> spp.		0.2%	0.8%		
Enterobacteriaceae	0.8%	2.0%	1.2%	1.1%	
<i>P. aeruginosa</i>	2.9%	4.7%	2.1%	1.1%	0.5%
other NFGNR	5.5%	2.5%	2.9%		
other G (-) rod	2.9%				
<i>Candida</i> spp.		1.2%		1.1%	
others				1.1%	15.8%
検出株 計	386	405	241	91	195

図 1 急性化膿性中耳炎の分離菌頻度の年次推移

(全国サーベイランス, 2012 年のデータは 3 学会合同抗菌薬感受性サーベイランスデータより改変)



2007年の耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランスで成人を含めた全症例の内訳は、94例（急性化膿性中耳炎）、95例（急性副鼻腔炎）、91例（急性扁桃炎）、69例（扁桃周囲膿瘍）、95例（慢性中耳炎）、90例（慢性副鼻腔炎）である。この症例から得られた63株のインフルエンザ菌中、26株（41.3%）が β -lactamase non-producing ampicillin susceptible *Haemophilus influenzae* (BLNAS)、33株（52.4%）が β -lactamase non-producing ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR)、4株（6.3%）が β -lactamase producing ampicillin resistant *H. influenzae* (BLPAR)であり、薬剤耐性菌として重要なBLNARは52.4%にみられ、年次推移からは増加傾向であった。肺炎球菌では42株がPenicillin susceptible *Streptococcus pneumoniae* (PSSP)（53.8%）、26株がPenicillin intermediately resistant *S. pneumoniae* (PISP)（33.3%）、10株がPenicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP)（12.8%）であり、PISP、PRSPを合わせた薬剤耐性菌は約50%と、2004年の約60%より減少傾向となった。

2012年の3学会合同抗菌薬感受性サーベイランスでは、急性中耳炎における検出菌比率は全体的には2007年のそれとほぼ同様であるが、15歳以下の小児では、特にインフルエンザ菌の比率が高くなっている（図1）。

本邦で施行された、多施設間臨床研究（2005年2月～2008年2月施行）の701例では、鼻咽腔ぬぐい液（684例）からは、肺炎球菌が486株、インフルエンザ菌が427株、モラクセラ・カタラーリスが333株検出され、中耳貯留液（592例）からは、肺炎球菌が183株、インフルエンザ菌が208株、モラクセラ・カタラーリスが38株検出され、両者を合わせると701例中、肺炎球菌が490株（69.9%）、インフルエンザ菌が438株（62.4%）、モラクセラ・カタラーリスが340株（48.5%）検出された。中耳貯留液から検出された183株の肺炎球菌は、65株（35.5%）がPSSP、68株（37.2%）がPISP、50株（27.3%）がPRSPであり、PISPとPRSPを合わせた薬剤耐性菌は約65%と高率であった（図2）。同じ解析で、中耳貯留液から検出された208株のインフルエンザ菌中、62株（29.8%）がBLNAS、144株（69.3%）がBLNAR、2株（0.9%）がBLPARであり、薬剤耐性菌として重要なBLNARは約70%と高率となった（図3）。

2012年の3学会合同抗菌薬感受性サーベイランスでは、113株の肺炎球菌中、57株（50.4%）がPSSP、42株（37.2%）がPISP、14株（12.4%）がPRSPであり、PRSPの比率は減少してきている（図4）。同じ解析で、中耳貯留液から検出された106株のインフルエンザ菌中、36株（34.0%）がBLNAS、54株（50.9%）がBLNAR、16株（15.1%）がBLPARであり、BLNARは微増ないし横ばいであった（図5）。

宇野は、自らの診療所を2003～2007年に受診した15歳未満の急性中耳炎、急性副鼻腔炎症例を対象にして、上咽頭よりの分離菌検索を施行し、肺炎球菌5,720株とインフルエンザ菌5,297株の抗菌活性を解析した。肺炎球菌の2003年の抗菌活性は、PRSPが51.2%、PISPが40.1%、PSSPが8.7%、2007年はPRSPが37.1%、PISPが36.8%、PSSPが26.1%と薬剤耐性肺炎球菌の比率は減少傾向を示した（図6）。インフルエンザ菌の2003年の抗菌活性は、BLNASが55.1%、low BLNARが18.1%、BLNARが21.1%、BLPARが5.7%、2007年はBLNASが76.7%、low BLNARが9.6%、BLNARが2.0%、BLPARが11.7%とBLPARは増加傾向であったが、BLNARの比率は低下傾向を示した（図7）。

図2 中耳貯留液より検出された肺炎球菌(183株)の薬剤感受性(多施設間臨床研究)

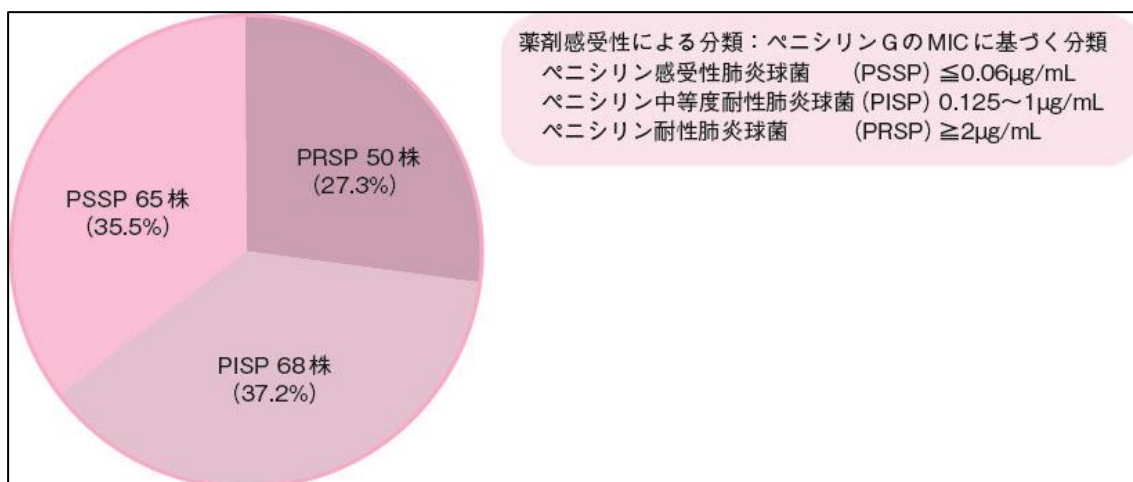


図3 中耳貯留液より検出されたインフルエンザ菌(208株)の薬剤感受性(多施設間臨床研究)

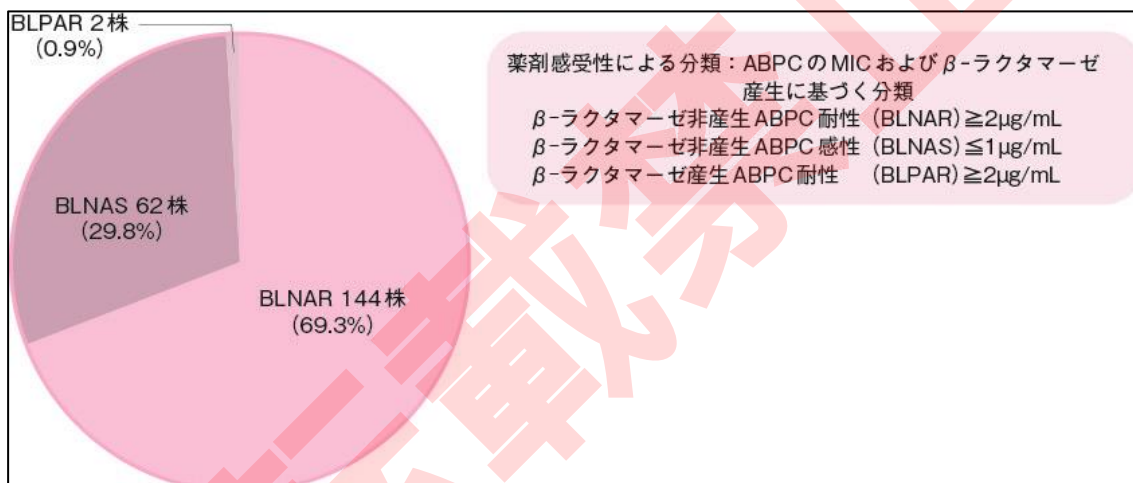


図4 肺炎球菌(113株)の薬剤感受性(3学会合同抗菌薬感受性サーベイランスデータより改変)

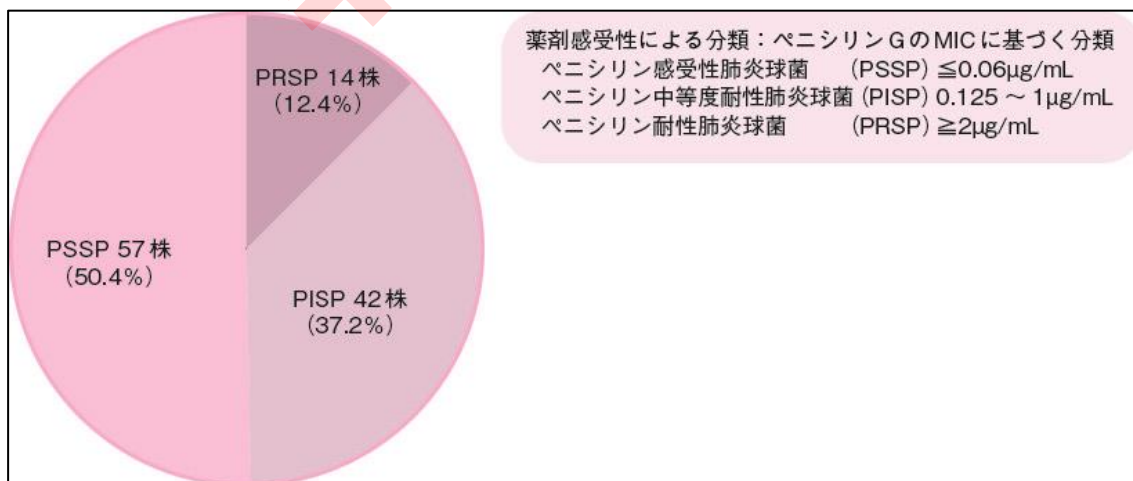


図5 インフルエンザ菌(106株)の薬剤感受性(3学会合同抗菌薬感受性サーベイランスデータより改変)

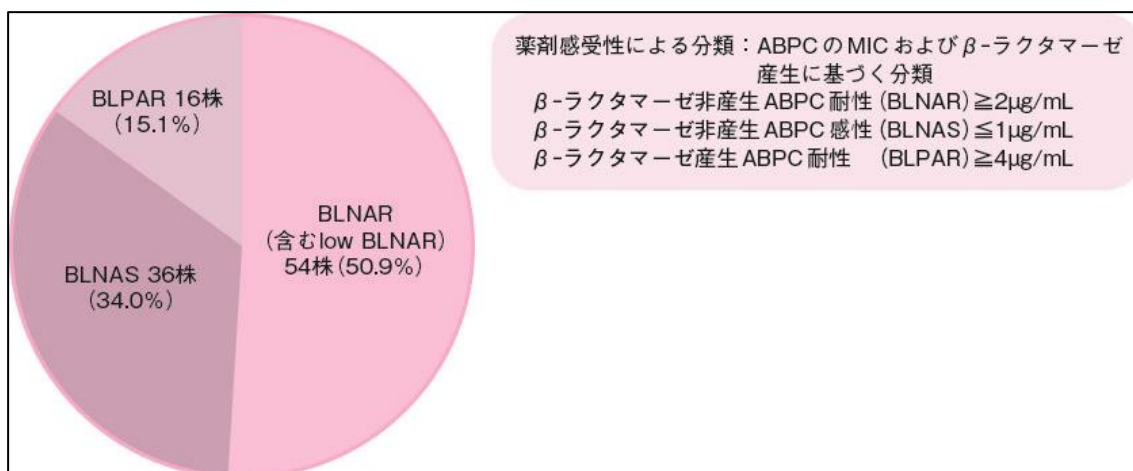


図6 上咽頭より検出された肺炎球菌(5,720株)の耐性率年次推移(小児耳鼻, 宇野 2009)

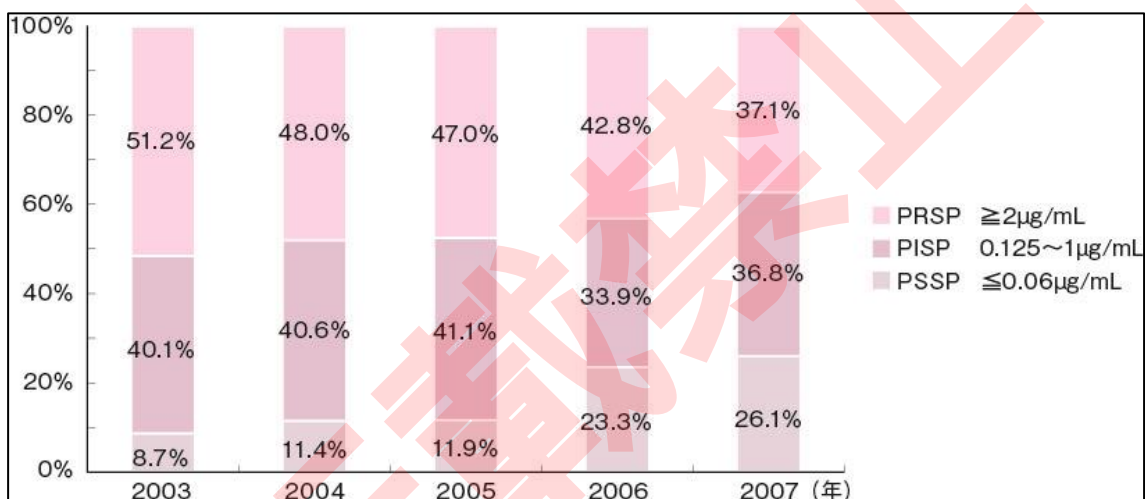


図7 上咽頭より検出されたインフルエンザ菌(5,297株)の耐性率年次推移(小児耳鼻, 宇野 2009)



全国サーベイランスでは、薬剤耐性肺炎球菌の比率は2003年にピークとなり2007年には減少傾向を示したが、2012年はほぼ横ばい状態である（図8）。薬剤耐性インフルエンザ菌の比率は2003年から増加傾向を示し、2012年には急速に耐性化が進んでいる（図9）。

図8 肺炎球菌の耐性菌分離頻度の年次推移

（全国サーベイランス、2012年のデータは3学会合同抗菌薬感受性サーベイランスデータより改変）

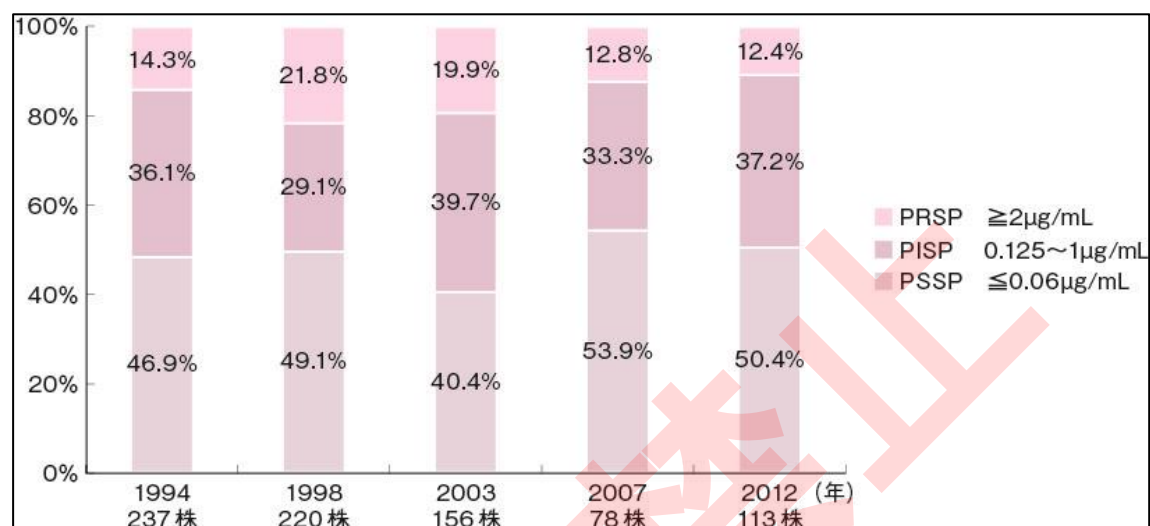
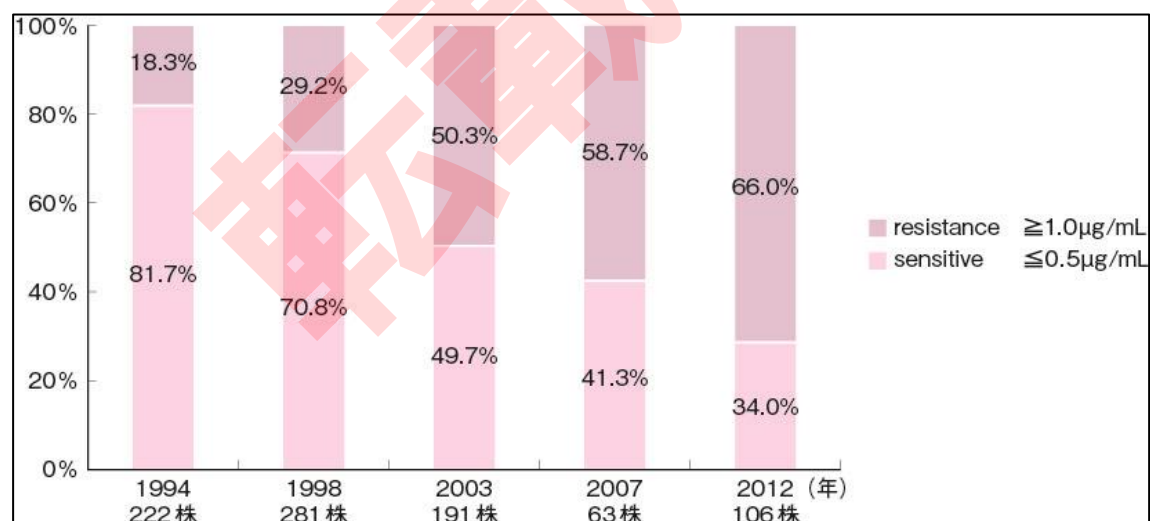


図9 インフルエンザ菌のABPCに対する感受性の年次推移

（全国サーベイランス、2012年のデータは3学会合同抗菌薬感受性サーベイランスデータより改変）



2) 各種薬剤の主要検出菌に対する抗菌活性

a. 肺炎球菌に対する抗菌活性

2007年の全国サーベイランスで各種薬剤の肺炎球菌に対する抗菌活性をみると、経口薬において、β-ラクタム系薬では amoxicillin (AMPC) や clavulanate/amoxicillin (CVA/AMPC 1:14 製剤) は sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) より1管ほど良好であり、cefditoren pivoxil (CDTR-PI), faropenem (FRPM) も良好である。マクロライド系薬は無効である。ニューキ

ノロン系薬は比較的良好であり、特に sitafloxacin (STFX), tosufloxacin (TFLX), moxifloxacin (MFLX) は良好であるが、現時点では TFLX のみが小児への適応を得ている。注射薬では、セフェム系薬の cefpirome (CPR), ceftriaxone (CTRX) や、カルバペネム系薬の panipenem/betamipron (PAPM/BP), meropenem (MEPM), doripenem (DRPM) が有用性は高い。また、点耳薬あるいは唯一のネブライザー用薬として承認されている cefmenoxime (CMX) も比較的良好な抗菌力を有している (表 3)。

2007 年と 2012 年の全国サーベイランスで比較してみると、検査施設が異なっているものの、 β -ラクタム系薬に大きな変化はなく、マクロライド系薬は悪化した。Tebipenem pivoxil (TBPM-PI), garenoxacin (GRNX) は極めて良好な MIC を示した (表 4)。

多施設間臨床研究の解析によると、肺炎球菌については AMPC や CVA/AMPC (1 : 14 製剤) は比較的良好な感受性があり、注射薬の CTRX やカルバペネム系薬の PAPM/BP も高い抗菌活性を有している (表 5)。また、山中らによると TBPM-PI に対しては極めて良好な感受性を示しており、CDTR-PI, cefcapene pivoxil (CFPN-PI) の抗菌活性も良好である。小児適応となっているニューキノロン系薬の TFLX も良好な抗菌活性がある (図 10)。

表 3 肺炎球菌に対する抗菌活性(全国サーベイランス, 2007)

抗菌薬	PSSP (42 株)			PISP (26 株)			PRSP (10 株)		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
PCG	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.125~1	0.5	1	2	2	2
AMPC	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06~2	0.25	1	0.5~2	1	2
PIPC	≤0.06~0.25	≤0.06	0.125	≤0.06~2	1	2	1~4	2	4
SBT/ABPC	≤0.06~0.125	≤0.06	≤0.06	≤0.06~2	0.5	2	1~4	2	4
CVA/AMPC	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06~2	0.25	1	0.5~2	1	2
CFTM-PI	≤0.06~0.5	0.125	0.5	≤0.06~4	0.5	1	0.5~4	1	2
FMOX	0.125~0.25	0.125	0.25	0.25~4	1	4	2~8	4	8
CMX	≤0.06~0.5	0.125	0.25	≤0.06~2	0.5	1	0.5~1	0.5	1
CTRX	≤0.06~0.5	0.125	0.5	≤0.06~2	0.5	1	0.5~1	0.5	1
CPR	≤0.06~0.5	0.125	0.25	≤0.06~1	0.5	0.5	0.25~1	0.5	0.5
CFPN-PI	≤0.06~0.5	0.25	0.5	≤0.06~4	0.5	1	0.5~2	1	1
PAPM/BP	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06~0.125	≤0.06	0.125	≤0.06~0.25	0.125	0.125
CDTR-PI	≤0.06~0.25	0.125	0.25	≤0.06~2	0.25	1	0.25~1	0.5	1
FRPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06~0.5	≤0.06	0.25	0.125~1	0.25	0.5
DRPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06~0.25	≤0.06	0.25	0.125~0.5	0.25	0.5
CAM	≤0.06~128	128	128	≤0.06~128	4	128	≤0.06~128	2	128
AZM	≤0.06~32	32	32	≤0.06~32	32	32	0.125~32	8	32
LVFX	1~2	1	2	0.5~1	1	1	0.25~1	1	1
TFLX	0.125~0.25	0.25	0.25	0.125~0.25	0.125	0.25	≤0.06~0.25	0.125	0.25
STFX	≤0.06~0.125	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
MFLX	0.125~0.25	0.25	0.25	0.125~0.25	0.125	0.25	≤0.06~0.25	0.125	0.25
MEPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06~0.5	0.125	0.5	0.25~0.5	0.5	0.5
TEL	≤0.06~0.5	≤0.06	0.25	≤0.06~0.5	≤0.06	0.25	≤0.06~0.5	≤0.06	0.125

表 4 肺炎球菌の薬剤感受性

(2007 年全国サーベイランスと 2012 年 3 学会合同抗菌薬感受性サーベイランスデータの比較)

抗菌薬	MIC ₉₀		抗菌薬	MIC ₉₀	
	2007(78 株)	2012(113 株)		2007(78 株)	2012(113 株)
PCG	2	2	TBPM-PI	—	≤0.06
AMPC	2	2	PAPM/BP	0.125	0.25
CVA/AMPC	2	2	MEPM	0.5	0.5
SBT/ABPC	4	4	GRNX	0.06	≤0.06
FRPM	0.5	0.5	LVFX	2	2
PIPC	4	2	TFLX	0.25	0.25
CDTR-PI	1	0.5	CAM	128	≥128
CMX	1	0.5	AZM	32	≥128
CTRX	1	1	VCM	—	0.25

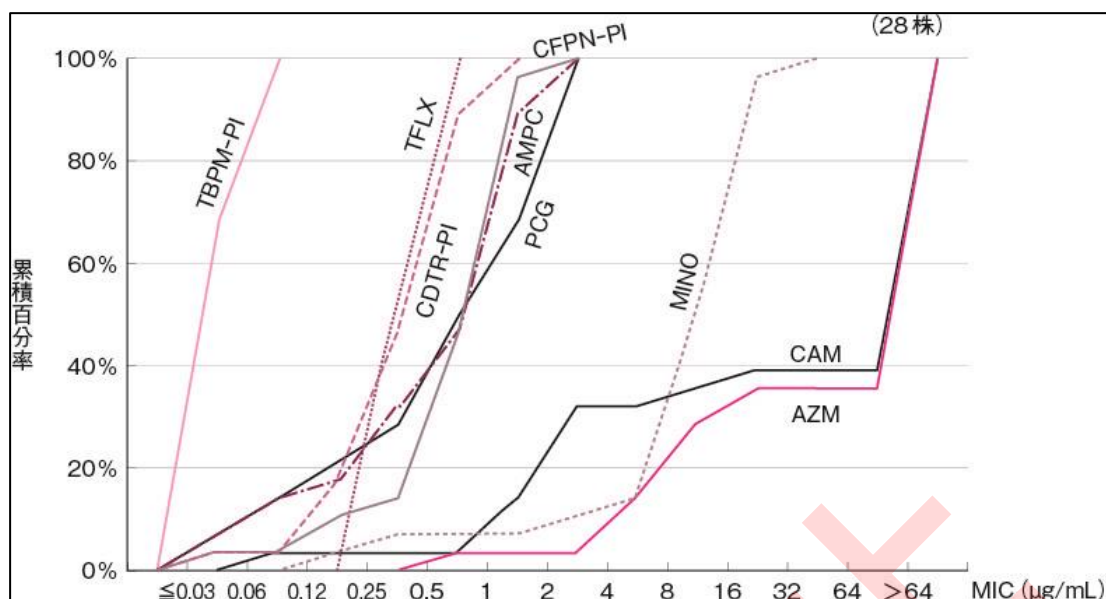
表 5 肺炎球菌に対する抗菌活性(多施設間臨床研究)

抗菌薬	MIC(μg/mL)								
	<0.031	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8
PCG	70	25	25	18	28	53	103	7	
AMPC	71	21	26	26	38	104	39	4	
CVA/AMPC	75	30	20	28	40	102	30	4	
CFPN-PI	1	76	6	59	129	38	9	7	
CDTR-PI	20	22	58	47	131	38	7	3	3
CTRX	17	4	33	57	72	125	16	3	2
LVFX	1		2	41	200	85			
PAPM/BP	81	40	48	90	64		2	2	2
CAM		24	3		6	34	32	20	20
AZM				4	13	10	2	13	16

抗菌薬	MIC(μg/mL)								
	16	32	64	128	256	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Susceptible (%)	Total
PCG						0.5	2	22.8	329
AMPC						0.5	2	98.78	329
CVA/AMPC						0.5	1	98.78	329
CFPN-PI	2	2				0.5	1	NA	329
CDTR-PI						0.5	1	NA	329
CTRX						0.5	1	93.62	329
LVFX						0.5	1	100	329
PAPM/BP						0.25	0.5	NA	329
CAM	6	3	2	1	178	256	256	8.21	329
AZM	38	27	11	1	194	256	256	5.17	329

NA : not available

図 10 肺炎球菌の薬剤感受性(耳鼻臨床, 山中ら 2012)



b. インフルエンザ菌に対する抗菌活性

2007年の全国サーベイランスによると、経口薬では、ペニシリン系薬ではABPCがAMPCより1管良好であるが、MICからみると高用量使用が必要である。セフェム系薬ではCDTR-PI, cefteram pivoxil (CFTM-PI)のMIC値は良好であるが、その他の感受性は低い。ニューキノロン系薬はいずれも極めて抗菌活性は良好である。注射薬では、セフェム系薬のCTRX, CMX, カルバペネム系薬のMEPMは有用性が高い(表6)。

多施設間臨床研究の解析によると、AMPCに関しては、半数以上がMIC値 $8\mu\text{g/mL}$ 以上となり、抗菌活性は必ずしも良好ではない。CVA/AMPC(1:14製剤)には約40%が感受性を有している。CDTR-PIの抗菌活性は良好である。Azithromycin(AZM)には約96%が感受性を有している。注射薬のCTRXやカルバペネム系薬のMEPMも高い抗菌活性を有している(表7)。山中らによると、小児適応となっているニューキノロン系薬のTFLXは極めて高い抗菌活性がある(図11)。

2012年の全国サーベイランスの結果を2007年と比較してみると、検査施設は異なっているもののペニシリン系薬、マクロライド系薬の感受性は1~2管ほど改善している(表8)。

表6 インフルエンザ菌に対する抗菌活性(全国サーベイランス, 2007)

抗菌薬	BLNAS(26株)			BLNAR(33株)			BLPAR(4株)		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
ABPC	0.125~0.5	0.25	0.5	1~8	2	8	1~128	32	128
AMPC	0.125~1	0.5	0.5	2~32	8	16	2~128	128	128
PIPC	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06~0.5	0.125	0.25	0.125~32	16	32
SBT/ABPC	0.125~1	0.25	0.5	1~16	4	8	0.5~16	4	16
CVA/AMPC	0.125~1	0.5	0.5	2~32	8	16	0.5~16	4	16
CFTM-PI	≤0.06~0.125	≤0.06	≤0.06	≤0.06~1	1	1	≤0.06~1	0.5	1
FMOX	0.25~2	0.5	1	2~16	8	16	0.5~16	8	16
CMX	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06~0.5	0.25	0.5	≤0.06~0.25	0.25	0.25
CTRX	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06~0.25	0.25	0.25	≤0.06~0.25	0.125	0.25
CFPN-PI	≤0.06~0.25	≤0.06	≤0.06	≤0.06~8	2	4	≤0.06~4	2	4
PAPM/BP	≤0.06~2	0.25	1	0.25~8	1	4	0.25~4	0.5	4
CDTR-PI	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06~1	0.25	0.5	≤0.06~0.25	0.25	0.25
FRPM	0.25~2	0.5	1	0.5~8	4	8	0.25~4	4	4
DRPM	≤0.06~0.25	≤0.06	0.125	0.125~4	0.5	2	≤0.06~2	0.5	2
CAM	0.125~16	8	16	1~8	8	8	4~16	4	16
AZM	≤0.06~4	2	4	0.5~4	1	2	0.5~4	1	4
MINO	0.125~2	0.25	1	0.125~2	0.25	0.5	0.125~0.5	0.125	0.5
LVFX	≤0.06~2	≤0.06	≤0.06	≤0.06~0.125	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
TFLX	≤0.06~8	≤0.06	≤0.06	≤0.06~0.125	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
STFX	≤0.06~0.5	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
MFLX	≤0.06~8	≤0.06	0.125	≤0.06~0.25	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
MEPM	≤0.06~0.125	≤0.06	≤0.06	≤0.06~2	0.25	0.5	≤0.06~0.25	0.125	0.25
TEL	≤0.06~4	4	4	1~4	2	2	1~2	2	2

表7 インフルエンザ菌に対する抗菌活性(多施設間臨床研究)

抗菌薬	MIC (μg/mL)								
	<0.031	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8
ABPC		21	6	60	21	15	22	35	68
AMPC			1	22	72	13	11	22	43
CVA/AMPC			1	20	73	14	12	24	42
CFPN-PI	110	2	4	21	18	45	78	37	8
CDTR-PI	118	25	33	90	41	9	4	3	3
CTRX	120	24	31	99	30	11	6	3	4
LVFX	314	22							
MEPM	16	56	37	37	65	53	39	16	3
CAM						1	1	15	104
AZM		9	2	38	90	99	51	36	9

抗菌薬	MIC (μg/mL)								Susceptible (%)	Total
	16	32	64	128	256	MIC ₅₀	MIC ₉₀			
ABPC	45	16	7	2	18	4	16	36.6	336	
AMPC	68	50	13	3	18	8	32	NA	336	
CVA/AMPC	68	59	18	2	3	8	16	42.85	336	
CFPN-PI	4	2	6	1		1	4	NA	336	
CDTR-PI	3	4	3			0.125	0.5	NA	336	
CTRX	1	4	3			0.125	0.5	95.54	336	
LVFX						0.031	0.031	100	336	
MEPM	8	3	3			0.5	2	NA	336	
CAM	165	47	2	1		16	32	36.01	336	
AZM	2					1	4	96.73	336	

NA : not available

図 11 インフルエンザ菌の薬剤感受性(耳鼻臨床, 山中ら 2012)

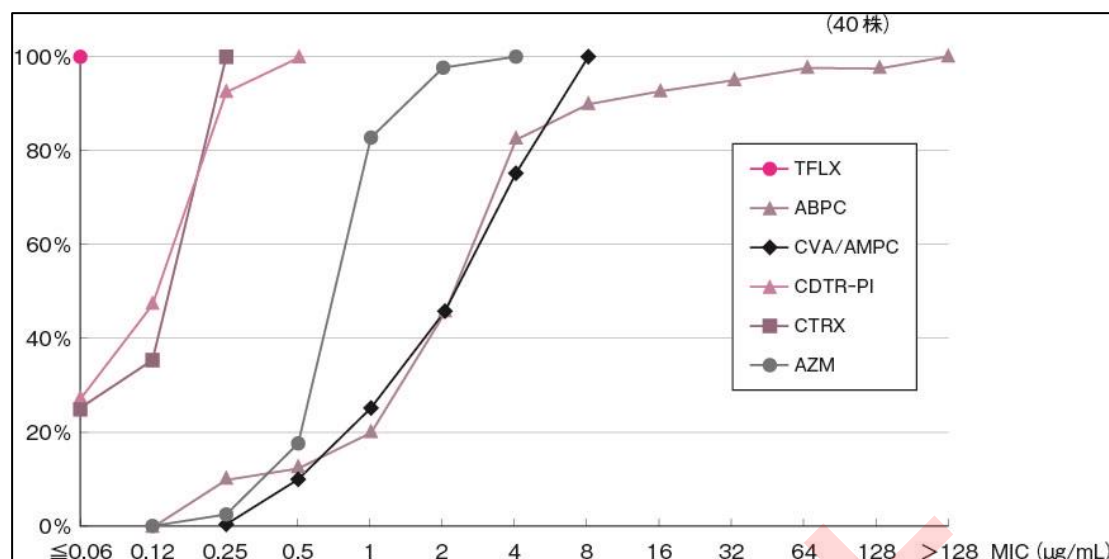


表 8 インフルエンザ菌の薬剤感受性

(2007 年全国サーベイランスと 2012 年 3 学会合同抗菌薬感受性サーベイランスデータの比較)

抗菌薬	MIC ₉₀		抗菌薬	MIC ₉₀	
	2007(78 株)	2012(113 株)		2007(78 株)	2012(113 株)
ABPC	128	32	CTRX	0.25	0.5
AMPC	128	32	TBPM-PI	—	1
CVA/AMPC	16	8	MEPM	0.5	0.5
SBT/ABPC	16	8	GRNX	≤0.06	≤0.06
FRPM	8	4	LVFX	≤0.06	≤0.06
PIPC (TAZ)	32	8 (TAZ : 0.5)	TFLX	≤0.06	≤0.06
CDTR-PI	0.5	0.5	CAM	16	8
CFPN-PI	4	2	AZM	4	2
CMX	0.5	0.5	MINO	0.5	1

c. モラクセラ・カタラーリスに対する抗菌活性

モラクセラ・カタラーリス自身の病原性は弱いですが、第 3 回全国サーベイランスで示されたように、β-ラクタマーゼ産生株が 94%と大半を占めるため、病原菌とともに存在するとβ-ラクタム系薬を不活化して、いわゆる間接起炎菌として重要である。表 9 に示すように 2007 年の全国サーベイランスの成績では、株数は合計 20 株と少ないが、それによると ABPC, AMPC, piperacillin (PIPC), CPR, fosfomycin (FOM) 以外はいずれも使用可能であり、抗菌薬は、β-ラクタマーゼに安定なものならばいずれも有効である。多施設間臨床研究においても、CVA/AMPC (1 : 14 製剤), CDTR-PI, CFPN-PI, CTRX は有効な抗菌活性を示した (表 10)。

2007 年と 2012 年で比較すると、検査施設が異なっているものの、β-ラクタム系薬の一部は若干悪化している。LVFX と AZM は悪化しており、小児に使用可能な TFLX は良好な抗菌活性を示した (表 11)。

表9 モラクセラ・カタラーリスに対する抗菌活性(全国サーベイランス, 2007)

抗菌薬	Total(20株)			抗菌薬	Total(20株)		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
ABPC	≦0.06~8	2	8	CFPN-PI	≦0.06~1	0.5	1
AMPC	≦0.06~8	4	8	FRPM	≦0.06~0.5	0.25	0.5
PIPC	≦0.06~8	0.25	8	CAM	≦0.06~0.5	0.125	0.25
SBT/ABPC	≦0.06~0.25	0.125	0.25	AZM	≦0.06~0.125	≦0.06	≦0.06
CVA/AMPC	≦0.06~0.25	0.125	0.25	LVFX	≦0.06	≦0.06	≦0.06
CFTM-PI	≦0.06~4	1	2	TFLX	≦0.06	≦0.06	≦0.06
CMX	≦0.06~1	0.5	1	STFX	≦0.06	≦0.06	≦0.06
CPR	≦0.06~4	1	4	FOM	8~16	8	16

表10 モラクセラ・カタラーリスに対する抗菌活性(多施設間臨床研究)

抗菌薬	MIC(μg/mL)								
	<0.031	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8
AMPC		2		1		4	6	7	17
CVA/AMPC	4	3	13	73	11	4	1		2
CFPN-PI		8	4	14	51	26	4	3	1
CDTR-PI	3	2	4	6	29	33	21	8	4
CTRX	3	3	2	9	39	33	12	5	5
LVFX	81	28	1		1				
PAPM/BP	15	11	9	11	15	10	11	6	7
CAM		68	5	23	10	1	1		
AZM		5	10	35	55	2	1		
抗菌薬	MIC(μg/mL)								
	16	32	64	128	256	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Susceptible (%)	Total
AMPC	33	28	9	2	2	16	64	NA	111
CVA/AMPC						0.25	0.5	NA	111
CFPN-PI						0.5	1	NA	111
CDTR-PI		1				1	4	NA	111
CTRX						0.5	2	NA	111
LVFX						<0.031	0.0625	NA	111
PAPM/BP	4	5		7		0.5	32	NA	111
CAM					3	0.0625	0.5	NA	111
AZM					3	0.5	0.5	NA	111

NA : not available

表 11 モラクセラ・カタラーリスの薬剤感受性

(2007 年全国サーベイランスと 2012 年 3 学会合同抗菌薬感受性サーベイランスデータの比較)

抗菌薬	MIC90		抗菌薬	MIC90	
	2007(78 株)	2012(113 株)		2007(78 株)	2012(113 株)
ABPC	8	16	CMX	1	1
AMPC	8	8	CTRX	—	≦0.06
CVA/AMPC	0.25	0.5	MEPM	—	≦0.06
SBT/ABPC	0.25	0.25	LVFX	≦0.06	0.125
FRPM	0.5	1	TFLX	≦0.06	≦0.06
PIPC	8	(TAZ≦0.06)	GRNX	≦0.03	≦0.06
CDTR-PI	—	1	CAM	0.25	0.25
CFPN-PI	0.5	1	AZM	≦0.06	0.125
CFTM-PI	2	2	MINO	—	0.25

d. 化膿連鎖球菌に対する抗菌活性

化膿連鎖球菌の検出頻度はあまり多くはないが、病原性は強く、重要な起炎菌の一つである (図 1)。抗菌薬は、マクロライド系薬や FOM を除けばいずれも有効性が期待されるので安全な薬剤を選択使用すればよい (表 12)。

なお、本ガイドラインで使用した検出菌の略語と解説は別個に資料として示した (別資料)。

表 12 化膿連鎖球菌に対する抗菌活性(全国サーベイランス, 2007)

抗菌薬	Total(45 株)			抗菌薬	Total(45 株)		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
ABPC	≦0.06	≦0.06	≦0.06	FRPM	≦0.06	≦0.06	≦0.06
AMPC	≦0.06	≦0.06	≦0.06	CAM	≦0.06~128	≦0.06	8
CVA/AMPC	≦0.06	≦0.06	≦0.06	AZM	0.06~32	0.125	32
CFTM-PI	≦0.06	≦0.06	≦0.06	LVFX	0.25~2	0.5	2
CMX	≦0.06	≦0.06	≦0.06	STFX	≦0.06~0.125	≦0.06	≦0.06
CPR	≦0.06	≦0.06	≦0.06	MFLX	≦0.06~0.5	≦0.125	0.25
CFPN-PI	≦0.06	≦0.06	≦0.06	FOM	8~32	16	32
CDTR-PI	≦0.06	≦0.06	≦0.06				

別資料 検出菌の略語ならびにその解説

肺炎球菌

PSSP (ペニシリン感性肺炎球菌: Penicillin susceptible *Streptococcus pneumoniae*)

PISP (ペニシリン軽度耐性肺炎球菌: Penicillin intermediately resistant *S. pneumoniae*)

PRSP (ペニシリン耐性肺炎球菌: Penicillin resistant *S. pneumoniae*)

【解説】

肺炎球菌の薬剤感受性は 1998 年に改訂されたアメリカ臨床検査標準委員会 (NCCLS) の基準により、ペニシリン G の最小発育阻止濃度 (Minimal Inhibitory Concentration : MIC) に基づき定義されている。肺炎球菌は ペニシリン G の感受性に基づき、以下のように分類されている。

PSSP : MIC 0.06 μ g/mL 以下

PISP : MIC 0.125~1 μ g/mL

PRSP : MIC 2 μ g/mL 以上

CLSI (臨床検査標準委員会) は、2008 年 1 月に、肺炎球菌の MIC をペニシリン非経口投与 (髄膜炎)、ペニシリン非経口投与 (非髄膜炎)、ペニシリン経口投与の 3 つのカテゴリー別に分類した。本ガイドラインでは 1998 年の基準による感受性分類を採用した。

Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing ; Eighteenth Informational Supplement. 2008; M100-S18 Vol. 28 (No. 1) : 126-7

1. ペニシリン非経口投与 (髄膜炎) 感受性 (MIC \leq 0.06 μ g/mL), 耐性 (MIC \geq 0.12 μ g/mL)
2. ペニシリン非経口投与 (非髄膜炎) 感受性 (MIC \leq 2 μ g/mL), 軽度耐性 (MIC = 4 μ g/mL), 耐性 (MIC \geq 8 μ g/mL)
3. ペニシリン経口投与 感受性 (MIC \leq 0.06 μ g/mL), 軽度耐性 (MIC 0.12~1 μ g/mL), 耐性 (MIC \geq 2 μ g/mL)

インフルエンザ菌

BLNAS (β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン感性: β -lactamase non-producing ampicillin susceptible)

BLNAR (β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性: β -lactamase non-producing ampicillin resistant)

BLPAR (β -ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性: β -lactamase producing ampicillin resistant)

BLPACR (β -ラクタマーゼ産生アンピシリン・クラブラン酸耐性: β -lactamase producing ampicillin clavulanate resistant)

【解説】

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) のなかには β -ラクタマーゼを産生することなく、ampicillin (ABPC) に耐性を示すものがあり、これを β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性 (BLNAR) と称している。BLNAR ではインフルエンザ菌の分裂時に形成される隔壁合成酵素の PBP3 遺伝子に変異が生じており、少なくとも 3 カ所に耐性化に影響する遺伝子変異が認められている。1 カ所に変異をもつ菌では耐性レベルは軽度であり、2 カ所に変異を伴う場合は耐性化のレベルが上昇する。前者を Low BLNAR, 後者を High BLNAR (あるいは単に BLNAR) と呼称する。本邦では Low BLNAR の定義を 1 μ g 以上とするものと 2 μ g/mL 以上とするものがあるが、図 7 では BLNAR は 4 μ g/mL 以上、Low BLNAR は 2 μ g/mL 以上を基準値に用いている。

一方、 β -ラクタマーゼを産生してアンピシリンに耐性を示すインフルエンザ菌を β -ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性 (BLPAR) と呼ぶ。

10 エビデンスの収集

本ガイドラインの作成にあたっては、次の Clinical Question (CQ) に対して、

- ① 診断・検査法
- ② 予防
- ③ 治療

下記の手順で既存のエビデンス（文献）を収集した。

1) 使用したデータベース

2006 年版では、PubMed, 医学中央雑誌 Web version 3, 2009 年版では、PubMed, Cochrane Library, 医学中央雑誌 Web version 4, 2013 年版では PubMed, Cochrane Library, 医学中央雑誌 Web version 5 を使用した。

2) 検索期間

2006 年版では、2000 年～2004 年出版文献でデータベースにて検索可能であった文献を検索し、2009 年版では、2004 年以降の文献として 2008 年 4 月 10 日に検索できた文献、2013 年版では 2008 年以降の文献として 2012 年 1 月 26 日に検索できた文献を追加した。

3) 採択基準

ランダム化比較試験のシステマティックレビュー、個々のランダム化比較試験の文献を優先し、それがない場合はコホート研究、ケースコントロール研究などの観察研究の文献を採用した。さらに不足する場合は症例集積（ケースシリーズ）の文献まで拡大した。動物実験や基礎的な知見に関する文献は除外した。

4) 採択法

2006 年版では、医学中央雑誌 Web version 3 により、「中耳炎」のキーワードで、メタアナリシス、ランダム化比較試験、比較臨床試験、比較研究の研究デザインタグをチェックして検索し、本ガイドラインに採用する文献はみられなかった。PubMed 上では、以下のキーワード（① otitis media, treatment, ② otitis media, antibiotics, ③ acute otitis media, treatment, ④ acute otitis media, antibiotics）で検索した。メタアナリシスとコクラン共同計画によるシステマティックレビューは、“English [la] AND otitis media [ti] AND (Cochrane Database Syst Rev [jour] OR meta-analysis [pt]) AND 2000 : 2004 [dp]” の検索式を用いた。さらに、米国小児科学会のガイドライン（2004）で引用された文献を解析した。以上の文献検索以外に、2000 年以前の文献、ガイドライン作成中の 2003 年～2005 年に発表された文献、あるいはガイドライン作成上必要と判断した国内・外雑誌に発表された文献を抽出し、総計 82 文献を検討の対象とした。

2009 年版、2013 年版では、医学中央雑誌 Web version 4, 5 により、検索式（中耳炎/TH or 中耳炎/AL）and (PT=会議録除く and RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン) でそれぞれ 104 編（2003 年～2008 年）、233 編（2008 年～2012 年）をヒットし、抄録あるいは本文を検討し、それぞれ 7 文献、50 文献を対象として取り上げた。

PubMed 上では、Search (English [la] OR Japanese [la]) AND (otitis media) AND (treatment

OR antibiotics) AND (randomized controlled trial [pt]) AND 2004 : 2007 [dp] ならびに Search (English [la] OR Japanese [la]) AND (otitis media) AND (treatment OR antibiotics) AND (meta-analysis [pt] OR Cochrane Database Syst Rev [ta]) AND 2004 : 2007 [dp] のキーワードで検索し、118 文献を抽出した。さらに、Cochrane Library に含まれるサブデータベースの Cochrane Reviews, Clinical Trials, Other Reviews, Technology Assessments, Economic Evaluations で、タイトル、抄録、キーワードに otitis media を含み、2004 年から 2007 年 4 月までに発表された 268 文献を抽出した。以上の検索で得られた総計 386 文献を検討し、2006 年版にすでに掲載済みの文献を除いて、2009 年版に採用する文献として 60 文献を追加した。さらに、2007 年 4 月 1 日以降の文献を 2008 年 4 月 10 日に、日本医療機能評価機構・医療情報サービス事業 EBM 医療情報部の協力にて、PubMed を対象に以下の検索式(“(otitis media” [MeSH] AND “therapy” [Subheading]) OR (“otitis media” [MeSH] AND antibiotics) OR (“acute otitis media” AND “therapy” [Subheading]) OR (“acute otitis media” AND antibiotics)) AND (“meta-analysis” [pt] OR “randomized controlled trial” [pt]) NOT “Cochrane database of systematic reviews (Online)” [Jour] AND “humans” [MeSH] AND (english [la] OR japanese [la]) AND 2007/4/1 [edat] : 2008/3/31 [edat] にて 11 文献を抽出し、5 文献を取り上げた。以上の文献検索以外に、ガイドライン作成上必要と判断した 3 文献を加え、最終的には 2006 年版に 75 文献を追加して 157 文献を検討の対象とした。2013 年版では、同一の検索法で総計 650 文献を抽出し、新たに 208 文献を取り上げた (Abstract Table)。なお、本改訂版では Abstract Table は紙面の関係で掲載せず、一般社団法人日本耳科学会ホームページに掲載した (<http://www.otology.gr.jp>)。

11 推奨度決定基準

本ガイドラインの作成にあたっては、エビデンスのレベルは下記に示す日本脳卒中学会の提案する表示方法を採用した。

エビデンスのレベル

I a	ランダム化比較試験のメタアナリシス (結果がほぼ一様) Meta-analysis (with homogeneity) of randomized controlled trials
I b	ランダム化比較試験 RCT At least one randomized controlled trial
II a	よくデザインされた比較研究 (非ランダム化) At least one well designed, controlled study but without randomization
II b	よくデザインされた準実験的研究 At least one well designed, quasi-experimental study
III	よくデザインされた非実験的記述研究 (比較・相関・症例研究) At least one well designed, non-experimental descriptive study (例: comparative studies, correlation studies, case studies)
IV	専門家の報告・意見・経験 Expert committee reports, opinions and/or experience of respected authorities

前述の検索方針で得られたエビデンス、予測される利益と害の程度に基づいて推奨度を決定した。2006年版ならびに2009年版では、当時のGRADE（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation）の提案による項目を参照し、推奨度は米国臨床予防サービス・タスクフォース報告書に準じた5段階とした。2013年版では、前2版との整合性を考慮して、下記のように同一の5段階の推奨度とした。

推奨度

A	強い推奨：強いエビデンスがあり、利益は害よりはるかに大きい
B	推奨：十分なエビデンスがあり、利益は害より大きい
C	推奨は行わない：かなりのエビデンスはあるが、利益と害のバランスが接近している
D	提供しないように推奨：害が利益より大きい
I	不十分なエビデンスで利益と害のバランスが決定できない

推奨度の明示は、診療ガイドラインに期待される最も重要な役割の一つであるが、どのような要因を考慮して推奨度を決定することが望ましいかについては多くの議論がある。本ガイドライン作成委員会では、福井・丹後の提案（診療ガイドライン作成の手引き、第4版）、Minds（Medical Information Network Distribution Service）（Minds診療ガイドライン選定部会監修、Minds診療ガイドライン作成の手引き、医学書院、2007）の提案を参照し、以下の要素を勘案して総合的に判断した。

- エビデンスのレベル
- エビデンスの質
- エビデンスの一貫性（複数の研究による支持）
- 直接性（臨床的有効性の大きさ、外的妥当性、間接的なエビデンス、代理アウトカムでの評価）
- 臨床上の適用性
- 害やコストに関するエビデンス

本邦の急性中耳炎を対象としたレベルIの研究報告はみられない。したがって、推奨度Aの判定には、欧米での少なくとも1つのレベルIのエビデンスがあり、本邦の現状を考慮しても適用できると委員会が判断したものとした。推奨度Bの判定には、少なくとも1つの有効性を示すレベルIIのエビデンスがあり、本邦の現状に適用可能であると委員会が判断できたものを条件とした。

なお、これらの推奨は、日本耳科学会、日本耳鼻咽喉科感染症研究会、日本小児耳鼻咽喉科学会の学会理事、運営委員による意見の収集を経て、本ガイドライン作成委員会が決定したものである。推奨度の決定に際しては、客観性・透明性を維持することに努めているが、すべての内容について万全を保障するものではない。

今後、本ガイドラインの改訂に向けて、本ガイドラインで述べられている推奨、推奨度の内容に対する利用者の意見、提案を受け入れる体制の整備を進めていく予定である。

12 エビデンス統合のための手法

エビデンスを統合するためには、個々の文献の主たる知見を抽出してエビデンステーブルを作成し、それぞれの特徴を比較、評価した。検索でメタアナリシスの文献が得られた場合は、その結

果を参照した。本ガイドラインの作成に際して、新たにメタアナリシス、決断分析は実施しなかった。

13 リリース前のレビュー

2006年版のガイドラインは、公開に先立ち、日本耳科学会、日本耳鼻咽喉科感染症研究会、日本小児耳鼻咽喉科学会、小児科医師からの意見を求め、必要に応じて修正を行った。さらに、ガイドラインの一般的な利用者と考えられる耳鼻咽喉科医を対象として、臨床現場での有用性について調査を行い、適宜、その結果を反映させた。

2009年版を一般公開する前に、記載形式については COGS (Conference on Guideline Standardization) の提案 (Shiffman et al. 2003)、記述内容については AGREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) の評価法を参照してレビューを行った。

2013年版は、AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II, 2009) (<http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii/>) の評価法に準じて、ガイドライン作成委員会でレビューを行った。

14 更新の計画

本ガイドラインは3~5年を目途に更新を行う予定である。本ガイドラインの公開後は、新たな作成委員会の組織化に向けて調整を開始する。新しく発表されるエビデンスを系統的に把握してレビューを行い、ガイドライン更新に供する資料とするためのワーキンググループを設置する。ガイドラインの部分的更新が必要となった場合は、適宜、学会ホームページに掲載する。

15 推奨および理由説明

本ガイドライン利用者の対象はあくまで耳鼻咽喉科医であるが、小児急性中耳炎の診療に関わるすべての医療者が、それぞれの医療状況において小児急性中耳炎の診断・治療をめぐる臨床決断を行うあらゆる局面で参照して活用されることを想定して策定された。推奨と、その根拠となる文献の具体的な関係は、ガイドラインの各項目で記述した。本ガイドラインの示す推奨度は、経験のある医療者の判断に代わるものではなく、あくまでも意思決定を支援するものであることを重ねて強調したい。

16 患者の希望

2006年版のガイドラインにおける推奨の決定に際して、患者または保護者の希望を聴取したが積極的に考慮することはしていない。しかし、個々の患者、臨床状況に対応する際に、ガイドラインの推奨を一律に適用することは、「現場の意思決定の支援」というガイドラインの趣旨に照らして本末転倒と言わざるを得ない。現場での意思決定は、常に、ガイドラインをはじめとするエビデンスや推奨、医療者の経験・専門性、そして患者・保護者の希望、価値観を勘案して行われる必要があることを重ねて強調するものである。ガイドラインの将来的な改訂では、患者・保護者の希望をより反映する取り組みについても検討する予定である。

17 治療アルゴリズム

重症度に応じて、一般的に推奨される治療アルゴリズムを 71～73 ページに提示した。

18 実施における検討事項

本ガイドラインでは、原則として薬物を商品名ではなく一般名で記述している。その理由は、一部の商品がガイドライン中で言及することは公平性を欠き、またエキスパートオピニオンの影響が強くなる懸念があること、さらにジェネリック医薬品を完全にカバーし、その情報を更新していくことは作成委員会の作業負担が過重になること、などである。そのため、本ガイドラインの推奨が円滑に現場に受け入れられるためには、採用薬品の状況など各施設の特性を考慮したクリニカルパスやマニュアルなどの作成が望まれる。

【参考文献】

- 1) 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2006 年版. Otol Jpn. 2006 ; 16 (3) : Suppl 1.
- 2) 小児急性中耳炎診療ガイドライン. 小児耳鼻. 2006 ; 27 (1) : 71-107.
- 3) 日本医療機能評価機構・医療情報サービス Minds (<http://minds.jcqh.or.jp/>)
- 4) 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編. 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2006 年版, 東京, 金原出版, 2006.
- 5) 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編. 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009 年版, 東京, 金原出版, 2009.
- 6) Teele DW, Klein JO, Rosner B, The Greater Boston Otitis Media Study Group. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston : a prospective cohort study. J Infect Dis. 1989 ; 160 : 83-94.
- 7) Faden H, Duffy L, Boeve M. Otitis media : back to basics. Pediatr Infect Dis J. 1998 ; 17 : 1105-13.
- 8) van Buchem FL, Peeters NIF, van't Hof MA. Acute otitis media : a new treatment strategy. BMJ. 1985 ; 290 : 1033-7.
- 9) Damoiseaux R, van Balen FAM, Hoes A, Verheij T, deMelker R. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. BMJ. 2000 ; 320 : 350-4.
- 10) Rosenfeld RM, Bluestone CD eds. Evidence-Based Otitis Media, 2nd ed, B.C.Decker, 2003 (a) , pp199-226.
- 11) Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. Evidence-Based Otitis Media (Rosenfeld RM, Bluestone CD eds) , 2nd ed, B.C.Decker, 2003 (b) , pp180-98.
- 12) Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. Laryngoscope. 2003 (c) ; 113 (10) : 1645-57.
- 13) Spiro DM, Tay KY, Arnold DH, Dziura JD, Baker MD, Shapiro ED. Wait-and-see prescription for the treatment of acute otitis media : a randomized controlled trial. JAMA. 2006 ; 296 : 1235-41.
- 14) Little P, Moore M, Warner G, Dunleavy J, Williamson I. Longer term outcomes from a randomised trial of prescribing strategies in otitis media. Br J Gen Pract. 2006 ; 56 : 176-82.
- 15) Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M. Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev. 2004 ; (1)
- 16) Le Saux N, Gaboury I, Baird M, Klassen TP, MacCormick J, Blanchard C, Pitters C, Sampson M, Moher D. A randomized, double-blind, placebo-controlled noninferiority trial of amoxicillin

- for clinically diagnosed acute otitis media in children 6 months to 5 years of age. *CMAJ*. 2005 ; 172 (3) : 335-41.
- 17) McCormick DP, Chonmaitree T, Pittman C, Saeed K, Friedman NR, Uchida T, Baldwin CD. Nonsevere acute otitis media : a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics*. 2005 ; 115 : 1455-65.
 - 18) Dagan R. Treatment of acute otitis media-challenges in the era of antibiotic resistance. *Vaccine*. 2000 ; 19 (Suppl 1) : S9-16.
 - 19) Dagan R, Leibovitz E, Cheletz G, Leiberman A, Porat N. Antibiotic treatment in acute otitis media promotes superinfection with resistant *Streptococcus pneumoniae* carried before initiation of treatment. *J Infect Dis*. 2001 ; 183 (6) : 880-6.
 - 20) Toltzis P, Dul M, O' Riordan MA, Toltzis H, Blumer JL. Impact of amoxicillin on pneumococcal colonization compared with other therapies for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 ; 24 : 24-8.
 - 21) 鈴木賢二. 小児耳鼻咽喉科領域主要感染症における薬剤耐性菌検出の現状. *小児耳鼻*. 2000 ; 21 (2) : 26-31.
 - 22) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 恂, 小林俊光, 夜陣紘治, 山中 昇, 生方公子, 藤澤利行, 馬場駿吉. 第 3 回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. *日耳鼻感染誌*. 2004 ; 22 (2) : 12-23.
 - 23) Chan LS, Takata GS, Shekelle P, Morton SC, Mason W, Marcy SM. Evidence assessment of management of acute otitis media : II. Research gaps and priorities for future research. *Pediatrics*. 2001 ; 108 (2) : 248-54.
 - 24) 中山健夫. EBM を用いた診療ガイドライン : 作成・活用ガイド, 東京, 金原出版, 2004
 - 25) 伊藤真人, 古川 亙. 小児急性中耳炎診療ガイドラインについての意識調査. *小児耳鼻*. 2008 ; 29 (1) : 20-4.
 - 26) 林 達哉, 安部裕介, 上田征吾, 大高隆輝, 坂東伸幸, 片田彰博, 原渕保明. 「小児急性中耳炎診療ガイドライン」の検討. *Otol Jpn*. 2007 ; 17 : 118-23.
 - 27) 菅原一真, 山下裕司. 「小児急性中耳炎診療ガイドライン」の有効性. *小児耳鼻*. 2008 ; 28 (3) : 206-10.
 - 28) Forgie S, Zhanel G, Robinson J, Canadian Paediatric Society. Management of acute otitis media. *Paediatr Child Health*. 2009 ; 14 (7) : 457-64.
 - 29) Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, Doria M, Felisati G, Longhi R, Novelli A, Speciale A, Mansi N, Principi N. Acute otitis media : From diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 ; 74 (11) : 1209-16.
 - 30) Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunkel DE. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013 ; 131 : e964-99.
 - 31) Hurwitz B. Legal and political considerations of clinical practice guidelines. *BMJ*. 1999 ; 318 : 661-4.
 - 32) 医薬審第 1334 号「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」. 厚生省医薬安全局審査管理課長通知. 平成 12 年 12 月 15 日.
 - 33) Harabuchi Y, Kodama H, Faden H. Outcome of acute otitis media and its relation to clinical features and nasopharyngeal colonization at the time of diagnosis. *Acta Oto-Laryngologica*. 2001 ; 121 (8) : 908-14.
 - 34) Senturia BH, Paparella MM, Lowery HW, Klein JO, Arnold WJ, Lim DJ, Axelsson GA, Paradise J, Bluestone CD, Sade J, Howie VM, Woods Raymond, Hussl B, Wullstein HL,

- Ingelstedt S, Wullstein SR. Panel I —A Definition and Classification. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1980 ; 89 (Suppl 68) : 4-8.
- 35) American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media 2004. Diagnosis and management of acute otitis media. Subcommittee on Management of Acute Otitis Media : *Pediatrics*. 2004 ; 113 (5) : 1451-65.
- 36) 鈴木賢二, 黒野祐一, 小林俊光, 西村忠郎, 馬場駿吉, 原渕保明, 藤澤利行, 山中 昇, 生方公子, 小林寅喆. 第4回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. *日耳鼻感染誌*. 2008 ; 26 (1) : 15-26.
- 37) Turner D, Leibovitz E, Aran A, Piglansky L, Raiz S, Leiberman A, Dagan R. Acute otitis media in infants younger than two months of age : microbiology, clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 ; 21 (7) : 669-74.
- 38) Comisso R, Romero-Orellano F, Montanaro PB, Romero-Moroni F, Romero-Diaz R. Acute otitis media : bacteriology and bacterial resistance in 205 pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000 ; 56 (1) : 23-31.
- 39) 宇野芳史. 小児上気道感染症患児の鼻咽腔から検出された肺炎球菌の薬剤感受性の変化. *小児耳鼻*. 2009 (a) ; 30 : 46-61.
- 40) 宇野芳史. 小児上気道感染症患児の鼻咽腔から検出されたインフルエンザ菌の薬剤感受性の変化. *小児耳鼻*. 2009 (b) ; 30 : 122-33.
- 41) 山中 昇, 杉田麟也, 宇野芳史, 松原茂規, 林 泰弘, 澤田正一. 小児急性中耳炎に対する Tosufloxacin 細粒 15% の有効性の検討. *耳鼻臨床*. 2012 (a) ; 105 (4) : 381-92.
- 42) 山中 昇, 末武光子, 富山道夫, 杉田麟也, 松原茂規, 澤田正一, 宇野芳史, 兼定啓子, 内園明裕. 反復・遷延例を含む小児急性中耳炎に対する経口カルバペネム系抗菌薬 TBPM-PI の有効性評価. *耳鼻臨床*. 2012 (b) ; 105 (7) : 687-98.
- 43) Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S ; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 ; 328 (7454) : 1490.
- 44) 福井次矢, 丹後俊郎. 診療ガイドラインの作成の手順. *EBM ジャーナル*. 2003 ; 4 (3) : 284-92.
- 45) Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized reporting of clinical practice guidelines : a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med*. 2003 ; 139 (6) : 493-8.
- 46) Appraisal of Guidelines, Research, and Evaluation in Europe (AGREE) Collaborative Group. Guideline development in Europe. An international comparison. *Int J Technol Assess Health Care*. 2000 ; 16 (4) : 1039-49.

CQ19-1: 急性中耳炎は、どのような状態のときに診断されるか

推奨	急性中耳炎は、以下にあげられるような鼓膜所見が認められるときに診断され、鼓膜の詳細な観察が不可欠である（図 12 に代表的な鼓膜所見，上出 2003）。 （推奨度 B） 鼓膜の発赤，膨隆，光錐減弱，肥厚，水疱形成，混濁，穿孔，中耳腔の貯留液，耳漏，中耳粘膜浮腫
	推奨度の判定に用いた報告：Rosenfeld et al. 2001 （レベル IIb） 付記 手術用顕微鏡，内視鏡による鼓膜観察が望ましいが，気密式拡大耳鏡も使用しうる。

【背景】

急性中耳炎の病変は中耳粘膜の急性炎症であり，炎症に伴う中耳貯留液や炎症変化を伴った鼓膜の視診は，急性中耳炎の診断を確実にするために必須となる。

【解説】

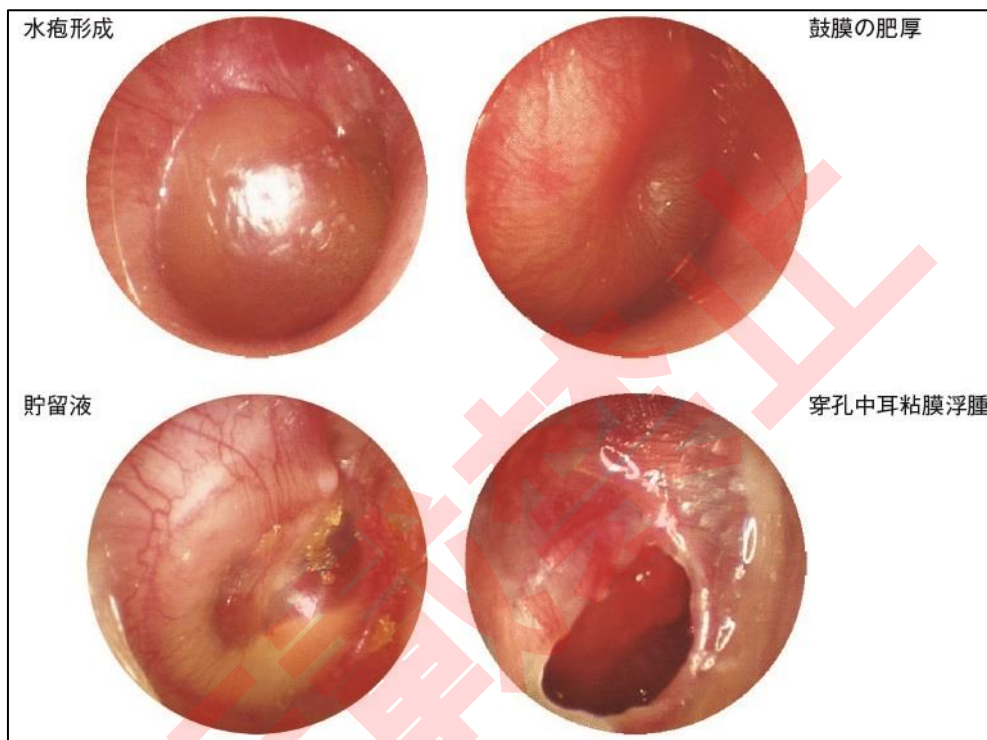
急性中耳炎と診断される鼓膜所見に関しては，発赤，混濁，膨隆，肥厚，水疱，穿孔，光錐の変化といったさまざまな記述がみられ，現在まで報告された論文に共通して用いられる基準はない。これらの所見のなかで，鼓膜の膨隆は高頻度に認められ，滲出性中耳炎との鑑別に最も有用な所見である（Shaikh et al. 2012）。したがって，鼓膜の色と可動性の所見を合わせて，膨隆が最も強く急性中耳炎を疑わせる所見である（Karma et al. 1989, Pelton 1998, Pichichero 2000, Shaikh et al. 2012）。鼓膜の混濁は癒痕によるもの以外では鼓膜の浮腫を示す場合が多い。炎症による鼓膜の発赤も高頻度に観察されるが，啼泣や高熱により誘発された発赤，ウイルス性中耳炎と鑑別する必要がある（Weiss et al. 1996）。また，1歳未満の乳児における急性中耳炎では膨隆が認められるにもかかわらず，発赤がほとんどみられない場合もある。中耳の炎症による症状が急性に発症し，鼓膜の発赤，膨隆あるいは耳漏，中耳貯留液などの他覚的所見がみられた場合に急性中耳炎と診断される（Lee et al. 2012）。米国小児科学会が改訂した急性中耳炎診療ガイドラインでは，診断に下記の3点が推奨されている（Lieberthal et al. 2013）。

- (1) 中等度～高度の鼓膜の膨隆，あるいは急性外耳炎に起因しない耳漏の出現がみられる。
- (2) 鼓膜の軽度膨隆および急性に（48時間以内）発症した耳痛（非言語期の児では耳を押さえる，引っ張る，またはこすりつける）がある，あるいは鼓膜の強い発赤がある。
- (3) 中耳貯留液がみられない（気密耳鏡検査やティンパノメトリーで）場合には急性中耳炎と診断すべきではない。

耳鏡検査で，急性中耳炎に関連する中耳貯留液や炎症を示す所見がみられた場合には診断はほぼ確定である（Rosenfeld et al. 2001）。気密耳鏡検査で鼓膜の動きが減少もしくは消失していれば，中耳貯留液があるという強い証拠となる。鼓膜を適切に観察するには，外耳道の耳垢を除去し，的確に観察光を照らすことが必要である。急性中耳炎が多発する0～2歳の小児の外耳道は極めて狭く，正確な鼓膜所見の観察には，十分な明るさの拡大耳鏡が有用である。手術用顕微鏡の使用は，拡大耳鏡による急性中耳炎の診断の精度を向上するとはいえないと報告されているが

(Hemlin et al. 1998), 鼓膜の詳細な観察, 経時的に保存可能な記録には, 手術用顕微鏡, 内視鏡 (特に CCD カメラを装着した) による鼓膜観察が望ましい。気密耳鏡, ビデオ内視鏡, ティンパノメトリー, acoustic reflectometry による中耳貯留液同定の前向き観察研究では, ビデオ内視鏡が最も正確に中耳貯留液の存在を推定したと報告されている (Guo et al. 2002)。光学機器の発達している本邦においては, 手術用顕微鏡ならびに CCD カメラと硬性鼓膜鏡を用いた鼓膜観察が推奨される。

図 12 急性中耳炎の代表的な鼓膜所見



【参考文献】

- 1) 上出洋介. 小児急性中耳炎の鼓膜所見に対する病期分類の試みとその検証. 耳展. 2003;46:17-30.
- 2) Rosenfeld RM, Casselbrant ML, Hannley MT. Implications of the AHRQ evidence report on acute otitis media. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 ; 125 (5) : 440-8.
- 3) Shaikh N, Hoberman A, Rockette HE, Kurs-Lasky M. Development of an algorithm for the diagnosis of otitis media. Acad Pediatr. 2012 ; 12 (3) : 214-8.
- 4) Karma PH, Penttila MA, Sipila MM, Kataja MJ. Otoscopy diagnosis of middle ear effusion in acute and non-acute otitis media. I . The value of different otoscopic findings. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1989 ; 17 : 37-49.
- 5) Pelton SI. Otoscopy for the diagnosis of otitis media. Pediatr Infect Dis J. 1998 ; 17 : 540-3.
- 6) Pichichero ME. Acute otitis media : Part I . Improving diagnostic accuracy. Am Fam Physician. 2000 ; 61 (7) : 2051-6.
- 7) Weiss JC, Yates GR, Quinn LD. Acute otitis media : making an accurate diagnosis. Am Fam Physician. 1996 ; 53 (4) : 1200-6.
- 8) Lee HJ, Park SK, Choi KY, Park SE, Chun YM, Kim KS, Park SN, Cho YS, Kim YJ, Kim HJ, Korean Otologic Society. Korean clinical practice guidelines : otitis media in children. J Korean

- Med Sci. 2012 ; 27 (8) : 835-48.
- 9) Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunkel DE. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013 ; 131 : e964-99.
 - 10) Hemlin C, Hassler E, Hulcrantz M, Papatziarnos G, Krakau I. Aspects of diagnosis of acute otitis media. *Fam Practice*. 1998 ; 15 (2) : 133-7.
 - 11) Guo YC, Shiao AS. Diagnostic methods for otitis media with effusion in children. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* . 2002 ; 65 (8) : 372-7.

禁止複製

CQ19-2: 急性中耳炎の重症度は、どのようにして判定されるか

推奨	急性中耳炎は、鼓膜所見と臨床症状から軽症、中等症、重症に分類される。(推奨度 A)
	推奨度の判定に用いた報告 : Hotomi et al. 2004, 2005 (レベル II a), Friedman et al. 2006 (レベル I b), Biner et al. 2007 (レベル I b)

◆重症度分類に用いる症状・所見とスコア (本ガイドライン作成委員会の提案)

* 24 カ月齢未満は 3 点を加算する

耳痛は 0, 1, 2 点の 3 段階分類

発熱は 0, 1, 2 点の 3 段階分類

啼泣・不機嫌は 0, 1 点の 2 段階分類

鼓膜の発赤は, 0, 2, 4 点の 3 段階分類

鼓膜の膨隆は 0, 4, 8 点の 3 段階分類

耳漏は 0, 4, 8 点の 3 段階分類

耳痛 : 0 (なし), 1 (痛みあり), 2 (持続性の高度疼痛)

発熱 (腋窩) : 0 (37.5°C未満), 1 (37.5°Cから 38.5°C未満), 2 (38.5°C以上)

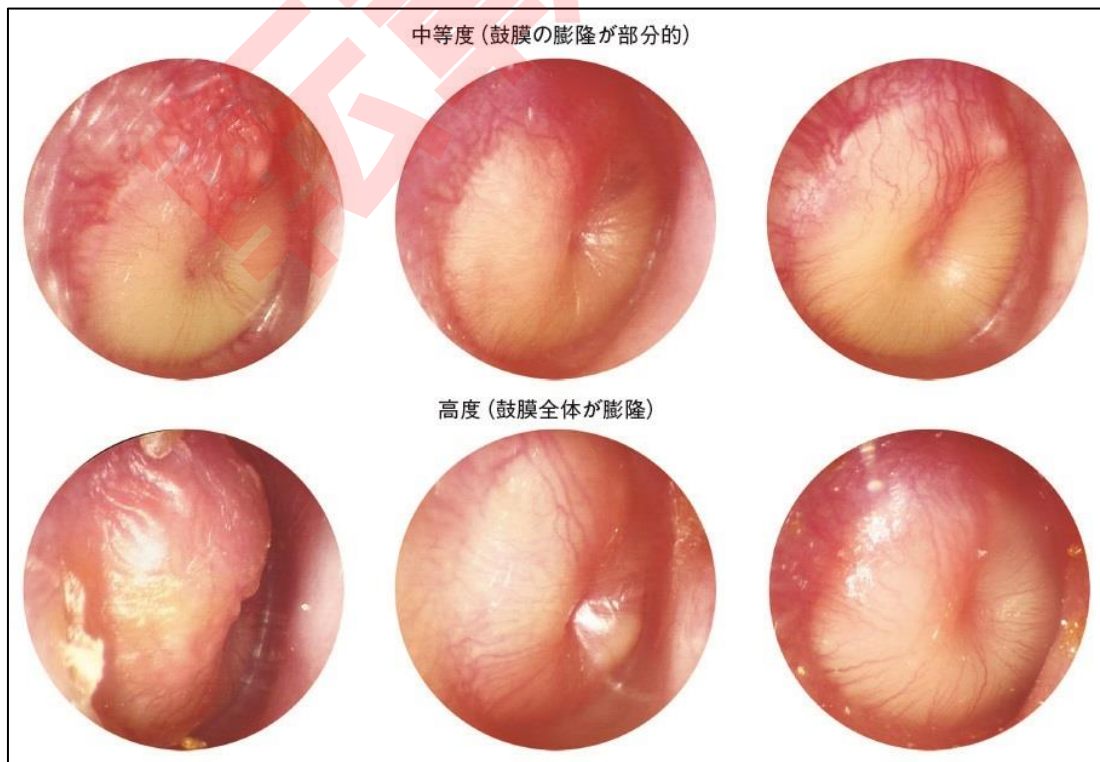
啼泣・不機嫌 : 0 (なし), 1 (あり)

鼓膜発赤 : 0 (なし), 2 (ツチ骨柄あるいは鼓膜の一部の発赤), 4 (鼓膜全体の発赤)

鼓膜の膨隆 : 0 (なし), 4 (部分的な膨隆), 8 (鼓膜全体の膨隆) (図 13 に代表例, 上出 2003)

耳漏 : 0 (なし), 4 (外耳道に膿汁あるが鼓膜観察可能), 8 (鼓膜が膿汁のため観察できない)

図 13 鼓膜所見(膨隆)の重症度分類



◆重症度のスコアによる分類

軽 症	5 点以下
中等症	6 から 11 点まで
重 症	12 点以上

上記の重症度を診療時に判定するスコアシートの例を表 13 に示す。

表 13 急性中耳炎診療スコアシート(2013 年版)

患者 ID : _____			
氏 名 : _____			
年 齢 :	歳	カ月	
受診日 :	年	月	日
性 別 :	男	女	
体 重 :	_____	体 温 :	_____
その他 : _____			
<点数表>			
年齢 (24 カ月齢未満)		3	
耳痛	0	1 (痛みあり)	2 (持続性高度)
発熱	0 (Temp < 37.5°C)	1 (37.5°C ≤ Temp < 38.5°C)	2 (38.5°C ≤ Temp)
啼泣・不機嫌	0	1	
鼓膜発赤	0	2 (ツチ骨柄, 鼓膜一部)	4 (鼓膜全体)
鼓膜膨隆	0	4 (部分的な膨隆)	8 (鼓膜全体の膨隆)
耳漏	0	4 (鼓膜観察可)	8 (鼓膜観察不可)
※鼓膜膨隆と耳漏のスコアは, 2006 年版では加算しないとしたが, 2009, 2013 年版では加算可とする。			
合計点数		点	
<評 価>			
軽 症 :	5 点以下	中等症 :	6 ~ 11 点
		重 症 :	12 点以上

【背景】

急性中耳炎は、重症度に応じた治療が求められ、鼓膜所見と低年齢が重症度とよく相関し、全身症状が軽快していても、鼓膜所見は改善していないことが多く (Hotomi et al. 2004, 2005)、鼓膜所見を正確に判定して、重症度を把握することが適切な治療法の選択につながる (Friedman et al. 2006)。

【解説】

本ガイドラインは、鼓膜所見と臨床症状の重症度をスコアにて評価し、スコアの総計により重症度を評価した。2006年に Friedman らが、保護者がみた全体的評価と鼓膜所見の評価のスコア加算で急性中耳炎の重症度を評価し、治療の選択に重要であると報告している (Friedman et al. 2006)。Casey らも、診断と治療効果判定のために急性中耳炎の重症度をスコア化して検討しており、ここでは症状 (耳痛、不機嫌など)、鼓膜所見、および身体所見 (発熱の有無・程度) を基準にしている (Casey et al. 2011)。急性中耳炎の重症度を判定するために、2006年版では、鼓膜所見として発赤 (黄変)、膨隆、耳漏の3項目を選択した。

一方、急性中耳炎の治癒判断を行ううえで、鼓膜の混濁あるいは光錐減弱が重要な指標となることが報告されている (Hotomi et al. 2004, 2005)。そのため、2009年版において鼓膜所見で取り上げる項目を、新たにデルファイ法^{註)}に準じて検討し、発赤、膨隆、耳漏に加えて、光錐減弱 (鼓膜混濁) の項目を採用した。これらの項目の重み付けをデルファイ法にて検討したが、2006年版の重み付けが有用であったことを鑑み、他の鼓膜所見のスコアに準じ、新たに加わる項目の光錐減弱のスコアを0:正常, 4:減弱とした。さらに、ガイドライン作成委員の診療所にて2005年9月~2007年11月に診療した急性中耳炎721例を対象に光錐減弱の項目を加えた際の重症度分類スコアの変化を解析した。その結果、多くの症例で、2006年版の軽症、中等症、重症のスコアに4点加算して適用した重症度分類が適応されると判明した。その後、2013年版にいたる4年間に光錐の追跡評価を行ってきたが、患児の外耳道の狭さ、屈曲度、光源の強度、鼓膜観察機器の違い、判定医の経験と主観によって光錐評価に曖昧さが加わり、重症度判定に十分に寄与していないとの判断がガイドライン作成委員会から下された。

多施設臨床研究では、光錐項目は治療による変化が最も少なく、投与終了時に治療効果が有効と判定された症例においても、治療開始3±1日後での変化が認められていない。したがって、治療アルゴリズムと連携する重症度スコア項目としては適していない可能性が指摘された (山中ら2012)。

以上より、2013年度版では重症度分類に用いる症状・所見とスコアのなかから光錐項目を削除し、2006年版と同一項目とした。

2006年版では、鼓膜所見の膨隆と耳漏のスコアは、耳漏が生じると膨隆は消失するという観点から、同一症例では加算しないとした。しかし、同一症例でも膨隆と耳漏の両者が生じる症例が少なくなく、2006年版を使用した利用者の多くが、両者のスコアを加算して2006年版のガイドラインを用いた。そのため、2009年版では、耳漏と膨隆のスコアを加算することにした。両者のスコアを加算した際に、重症度分類がどの程度変化するかを、ガイドライン作成委員の診療所にて2005年9月~2007年8月に診療した急性中耳炎1,196例を対象にして検証した。その結果、加算後に軽症から中等症へ変化した症例はなく、中等症から重症へ変化したのは47例となり、両者のスコアを加算しても重症度の判定に大きな影響は与えないと判明した。また、他のガイドラ

イン作成委員の診療所にて、2005年9月～2007年11月に診療した急性中耳炎721例を対象にして、加算の有無で重症度の変化を解析すると、加算により中等症から重症が変化したのが9名、軽症から中等症へ変化した症例はなかった。以上の検証から、両者のスコアを加算しても、2006年版による重症度判定とは大きくは異ならないと判断した。

急性中耳炎の重症度を判定するために有用と考えられる臨床症状は、2006年版でデルファイ法により選択した耳痛、発熱、啼泣・不機嫌の3項目を、2009年版でも同じ重み付けのスコアで選択した。

発熱をKaleidaらは、39.0℃（口腔温）、39.5℃（肛門温）を基準に軽症と重度に分類している（Kaleida et al. 1991）。一方、本邦では腋窩温を測定する機会が多く、本ガイドライン作成委員会ではデルファイ法による検討で、37.0℃未満、37.0℃から38.0℃未満、38℃以上の3段階分類としたが、2006年版の評価を鑑み、2009年版では、37.5℃未満、37.5℃から38.5℃未満、38.5℃以上の3段階分類とした。また、発熱のスコアは、受診時の体温で判定することとした。発熱については重症度に寄与していない可能性が示唆されたが、急性中耳炎を含めた小児急性熱性疾患の診断上、基本的な症状・症候であるため、2013年の改訂では項目に残した。Caseyらの急性中耳炎をスコア化して検討した報告でも、身体所見として発熱の有無・程度を基準にしている（Casey et al. 2011）。

低年齢は重症化・遷延化のリスク因子となるため（Hotomi et al. 2004, Rovers et al. 2004, Ovetchkine et al. 2003, Block et al. 2000）、2006年版では、3歳未満の項目を加えた。2009年版では、3歳未満でなく、他の報告（Rovers et al. 2004, 2007, Ovetchkine et al. 2003, Block et al. 2000）の年齢も参照にして、24カ月未満を項目として選択した。光錐減弱の項目追加と耳漏と膨隆の加算の有無による重症度分類の変化を解析した681例を対象に、3歳未満から24カ月未満に変更した際の重症度の変化を検討した。その結果、軽症が1例増加、中等症は8例増加、重症は9例減少であった。

以上より、最終的な各項目のスコアは耳痛：0, 1, 2点、発熱：0, 1, 2点、啼泣・不機嫌：0, 1点、発赤（黄変）：0, 2, 4点、膨隆：0, 4, 8点、耳漏：0, 4, 8点とし、24カ月未満は3点を加算し、5点までを軽症、6から11点までを中等症、12点以上を重症とした。

註：デルファイ法について デルファイ法とは、解答が得られていない問題について、その問題に関する専門家がそれぞれ独自に意見を出し合い、相互参照を行って再び意見を出し合う、という作業を数回行い、多くの専門家の意見を収斂させていく方法である。一度行ったアンケートの集計結果を回答者に提示し、回答者は参加者の回答分布をみて、再度回答する手順を繰り返すことで、回答が固定されたところで終了となる。本ガイドラインでは、急性中耳炎の重症度を判定するための鼓膜所見、臨床症状で選択すべき項目、各々の項目の重み付け、軽症、中等症、重症の3段階分類する際のスコアの点数をデルファイ法により決定した。さらに、軽症、中等症、重症の症例に選択される治療法についてもデルファイ法により決定した。

【参考文献】

- 1) Hotomi M, Yamanaka N, Shimada J, Ikeda Y, Faden H. Factors associated with clinical outcome in acute otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004 ; 113 : 846-52.
- 2) Hotomi M, Yamanaka N, Samukawa T, Suzumot M, Sakai A, Shimada J, Ikeda Y, Faden H. Treatment and outcome of severe and non-severe acute otitis media. *Eur J Pediatr.* 2005 ; 164 : 3-8.
- 3) Friedman NR, McCormick DP, Pittman C, Chonmaitree T, Teichgraeber DC, Uchida T, Baldwin

- CD, Saeed KA. Development of a practical tool for assessing the severity of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 ; 25 : 101-7.
- 4) Biner B, Celtik C, Oner N, Küçükuğurluoğlu Y, Güzel A, Yildirim C, Adali MK. The comparison of single-dose ceftriaxone, five-day azithromycin, and ten-day amoxicillin/clavulanate for the treatment of children with acute otitis media. *Turk J Pediatr*. 2007 ; 49 (4) : 390-6.
 - 5) 上出洋介. 小児急性中耳炎の鼓膜所見に対する病期分類の試みとその検証. *耳展*. 2003;46:17-30.
 - 6) 山中 昇, 杉田麟也, 宇野芳史, 松原茂規, 林 泰弘, 澤田正一. 小児急性中耳炎に対する Tosufloxacin 細粒 15%の有効性の検討. *耳鼻臨床*. 2012 ; 105 (4) : 381-92.
 - 7) Casey JR, Block S, Puthoor P, Hedrick J, Almudevar A, Pichichero ME. A simple scoring system to improve clinical assessment of acute otitis media. *Clinical Pediatrics*. 2011 ; 50 : 623-9.
 - 8) Kaleida PH, Casselbrant ML, Rockette HE, Paradise JL, Bluestone CD, Blatter MM, Reisinger KS, Wald ER, Supance JS. Amoxicillin or myringotomy or both for acute otitis media : Results of a randomized clinical trial. *Pediatrics*. 1991 ; 87 : 466-74.
 - 9) Rovers MM, Schilder AGM, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis Media. *Lancet*. 2004 ; 363 : 465-73.
 - 10) Ovetchkine P, Cohen R. Shortened course of antibacterial therapy for acute otitis media. *Paediatr Drugs*. 2003 ; 5 (2) : 133-40.
 - 11) Block SL, Kratzer J, Nemeth MA, Tack KJ. Five-day cefdinir course vs. ten-day cefprozil course for treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 ; 19 (12 Suppl) : S147-52.
 - 12) Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, Burke P, McCormick DP, Damoiseaux RA, Little P, Le Saux N, Hoes AW. Predictors of pain and/or fever at 3 to 7 days for children with acute otitis media not treated initially with antibiotics : a meta-analysis of individual patient data. *Pediatrics*. 2007 ; 119 : 579-85.

CQ19-3: 急性中耳炎の診断に、ティンパノメトリーは有用か

推奨	急性中耳炎が詳細な鼓膜観察によって診断された後に行われる検査で、中耳貯留液の有無を推測する際に用いることを推奨する。(推奨度 B)
	推奨度の判定に用いた報告 : Saeed et al. 2004 (レベル II a)

【背景】

ティンパノメトリーは、鼓室内の貯留液の存在を推測する機器として信頼性が高い。欧米で推奨されている acoustic reflectometry は中耳貯留液の有無を捉えるために有用とされるが (Laine et al. 2012), 本邦では 1994 年以降販売されていないため、普遍的検査機器としては推奨されない。

【解説】

密閉した外耳道内の気圧を連続的に変化させることにより、鼓膜、中耳系の動きに伴って変化する鼓膜、中耳系のコンプライアンスの変化を測定するティンパノメトリーは、中耳貯留液の存在の判定には信頼性が高い。C型ならびにB型により中耳腔の陰圧と中耳貯留液の存在を他覚的に推測し、診断的価値は高い (Subcommittee on Management of Acute Otitis Media 2004, Saeed et al. 2004, Sakaguchi et al. 1994)。しかし、ティンパノメトリーでは中耳貯留液の存在は確認できるが、急性中耳炎の時期の判定はできず (Rosenkranz et al. 2012), 詳細な鼓膜所見の観察が必要となる。また、急性中耳炎は、滲出性中耳炎より罹患者が低年齢であり、痛みを伴った場合や、耳垢塞栓、啼泣、外耳道の密閉不全、検査の協力をえがたいなどで、ティンパノメトリー検査を施行しにくい点を考慮する必要がある。さらに、ティンパノメトリーを用いて中耳貯留液の推定を行っても、抗菌薬投与の比率は変化しなかったという報告もあり (Spiro et al. 2004), その信頼性は限定的としている臨床医もみられる。

【参考文献】

- 1) Saeed K, Coglianese CL, McCormick DP, Chonmaitree T. Otitic findings in acute otitis media yielding dry tap at tympanocentesis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 ; 23 (11) : 1030-4.
- 2) Laine MK, Tähtinen PA, Helenius KK, Luoto R, Ruohola A. Acoustic reflectometry in discrimination of otoscopic diagnoses in young ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 ; 31 (10) : 1007-11.
- 3) American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media 2004. Diagnosis and management of acute otitis media. *Subcommittee on Management of Acute Otitis Media : Pediatrics.* 2004 ; 113 (5) : 1451-65.
- 4) Sakaguchi M, Taguchi K, Ishiyama T, Netsu K, Katsuno S. Tympanometric changes following acute otitis media in Japanese children. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1994 ; 251 (2) : 113-6.
- 5) Rosenkranz S, Abbott P, Reath J, Gunasekera H, Hu W. Promoting diagnostic accuracy in general practitioner management of otitis media in children : findings from a multimodal, interactive workshop on tympanometry and pneumatic otoscopy. *Qual Prim Care.* 2012 ; 20 (4) : 275-85.
- 6) Spiro DM, King WD, Arnold DH, Johnston C, Baldwin S. A randomized clinical trial to assess the effects of tympanometry on the diagnosis and treatment of acute otitis media. *Pediatrics.* 2004 ; 114 (1) : 177-81.

CQ19-4: 急性中耳炎の診断に、問診は必要か

推奨	急性中耳炎に罹患した症例の生活背景、既往を把握することは、急性中耳炎の起炎菌の耐性化の程度、難治性か否かを予測するうえで有用であり、十分な問診を推奨する。 (推奨度 B)
	推奨度の判定に用いた報告 : Hotomi et al. 2004 (レベル II a), Damoiseaux et al. 2006 (レベル II a) 付記 代表的な問診票を資料として示す (表 14)。

【背景】

急性中耳炎の多くは乳幼児期に発症する。年少児ならびに集団保育を受けている患児ほど薬剤耐性菌の検出率が高く重症化しやすい (伊藤ら 1999, Hotomi et al. 2004)。細菌感染は、家庭内で容易に感染することから、兄弟姉妹の有無も重要なデータとなる (Lubianca Neto et al. 2006)。

【解説】

集団保育を受けている患児は、薬剤耐性菌が起炎菌である可能性が高い (伊藤ら 1999)。また、患児が集団保育を受けていなくても、家庭内で集団保育を受けている児がいると、薬剤耐性菌による感染が生じる可能性も高い。本邦ならびに欧米ともに、年少児は重症化する傾向が高い (Hotomi et al. 2004, Rovers et al. 2004)。反復する急性中耳炎の既往は、薬剤耐性菌の保有、免疫上の問題が推定される。以上は、詳細な問診から得られるデータであり、急性中耳炎の重症度、患児の免疫上の問題の有無を推測するうえで意義がある。ただし、急性中耳炎の診断を問診 (病歴、症状) のみから行うことはできない (Laine et al. 2010)。

【参考文献】

- 1) Hotomi M, Yamanaka N, Shimada J, Ikeda Y, Faden H. Factors associated with clinical outcome in acute otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004 ; 113 : 846-52.
- 2) Damoiseaux RA, Rovers MM, Van Balen FA, Hoes AW, de Melker RA. Long-term prognosis of acute otitis media in infancy : determinants of recurrent acute otitis media and persistent middle ear effusion. *Fam Pract.* 2006 ; 23 : 40-5.
- 3) 伊藤真人, 白井明子, 巽 亜希子, 吉崎智一, 西村俊郎, 古川 侃. 保育園児の鼻咽腔ペニシリン耐性肺炎球菌. *耳鼻臨床.* 1999 ; 92 : 1071-9.
- 4) Lubianca Neto JF, Hemb L, Silva DB. Systematic literature review of modifiable risk factors for recurrent acute otitis media in childhood. *J Pediatr (Rio J)* . 2006 ; 82 : 87-96.
- 5) Rovers MM, Schilder AGM, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis Media. *Lancet.* 2004 ; 363 : 465-73.
- 6) Laine MK, Tähtinen PA, Ruuskanen O, Huovinen P, Ruohola A. Symptoms or symptom-based scores cannot predict acute otitis media at otitis-prone age. *Pediatrics.* 2010 ; 125 : e1154-61.

表 14 急性中耳炎診療ガイドライン問診票

該当の箇所には○,あるいは年齢・疾患名などを記入する

家族歴：

慢性中耳炎 (あり-父方祖父,父方祖母,母方祖父,母方祖母,父,母,兄,姉,弟,妹,他,なし,不明)
 慢性鼻副鼻腔炎 (あり-父方祖父,父方祖母,母方祖父,母方祖母,父,母,兄,姉,弟,妹,他,なし,不明)
 アレルギー性鼻炎 (あり-父方祖父,父方祖母,母方祖父,母方祖母,父,母,兄,姉,弟,妹,他,なし,不明)
 気管支喘息 (あり-父方祖父,父方祖母,母方祖父,母方祖母,父,母,兄,姉,弟,妹,他,なし,不明)
 アトピー性皮膚炎 (あり-父方祖父,父方祖母,母方祖父,母方祖母,父,母,兄,姉,弟,妹,他,なし,不明)
 その他の疾患 (あり-父方祖父,父方祖母,母方祖父,母方祖母,父,母,兄,姉,弟,妹,他
 疾患名,なし,不明)

既往歴：

急性中耳炎 (あり-初回 歳 カ月,今までに 回,なし,不明)
 気管支肺炎 (あり-初回 歳 カ月,今までに 回,なし,不明)
 滲出性中耳炎 (あり-初回 歳 カ月,今までに 回,なし,不明)
 鼻副鼻腔炎 (あり-初回 歳 カ月,今までに 回,なし,不明)
 アレルギー疾患； 気管支喘息 (あり-初発 歳 カ月,なし,不明)
 アトピー性皮膚炎 (あり-初発 歳 カ月,なし,不明)
 アレルギー性鼻炎 (あり-初発 歳 カ月,なし,不明)
 食物アレルギー (あり-食品名,なし,不明)
 薬剤アレルギー (あり-薬剤名,なし,不明)
 先天性疾患 (あり-疾患名,なし,不明)
 その他の疾患 (あり-疾患名 歳 カ月,なし,不明)
 入院歴 (あり-疾患名 歳 カ月,なし,不明)
 よく熱を出す・熱を出しやすい (あり,なし,不明)

生育・生活歴：

出生について 出生時体重 g, 週で出生(満期産(37~42週)予定日より 日(週)早い,遅い)
 新生児から乳児期の栄養 ミルクが主,母乳が主,ミルクと母乳が混合
 保育所などの集団保育参加 (あり 歳 カ月から 歳 カ月まで,なし,不明)
 兄弟姉妹の有無 (兄2名なら2名分を記載) (あり-兄 歳,姉 歳,妹 歳,弟 歳,なし)
 同居家族 (父,母,兄,姉,弟,妹,父方祖父,父方祖母,母方祖父,母方祖母,その他)
 家族の喫煙 (あり,なし)

症 状：

①耳症状

耳が痛い・耳を痛がる (あり,なし,不明) 乳幼児の場合；耳をよく触る(あり,なし,不明)
 年長児以上の場合 ;耳閉感(あり,なし,不明) きこえが悪い(あり,なし,不明)
 音がひびく(あり,なし,不明) 拍動性耳鳴(あり,なし,不明)
 耳漏の有無 (あり,なし,不明) ぶらつき(あり,なし,不明)

②全身状態

かぜ症状(上気道炎症状) (あり,なし,不明) 熱(あり,なし,不明)
 咳 (あり,なし,不明) 鼻汁・鼻閉(あり,なし,不明)
 嘔吐・吐き気 (あり,なし,不明) 下痢(あり,なし,不明)
 機嫌が悪い・だるい・元気がない (あり,なし,不明)

※付記 1 その他

1) 純音聴力検査で伝音難聴と感音難聴を鑑別することが望ましい。

急性中耳炎による感音難聴は、よく知られた中耳炎合併症であり、病変の進展度、重症度を推測するために推奨される。

2) 急性中耳炎の起炎菌検査のための望ましい検体採取法 (表 15)。

急性中耳炎は鼻咽腔に存在する起炎菌が経耳管的に中耳腔へ感染して発症する。採取に当たっては、口腔経由でなく、鼻経由による採取が重要となる。耳漏と鼻咽腔の細菌の一致率は、肺炎球菌で 90%、インフルエンザ菌で 80%と報告されている (紺野ら 1999)。

表 15 細菌検査検体採取方法

<p>急性化膿性中耳炎においては、できれば中耳貯留液や中耳流出液のみでなく、経鼻腔的に上咽頭からそれぞれ検体を採取し検討に供すると真の起炎菌同定の精度が増すといえる。</p> <p>主たる起炎菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌は乾燥に弱いので検体採取後は直ちに培地に接種する。</p> <p>① 膜非穿孔例 外耳道をアルコールまたはイソジン綿棒等で消毒した後、穿刺もしくは切開にて中耳貯留液を輸送用培地のついたシードスワブ 2 号等で採取する。</p> <p>② 膜穿孔例 外耳道に流出している耳漏を清拭もしくは吸引除去し、消毒液を鼓室内に流入させないように注意しつつ外耳道をアルコールまたはイソジン綿棒等で消毒した後、鼓室からの流出液をシードスワブ 2 号で採取する。</p> <p>③ 咽頭 (鼻咽腔) 鼻汁を可及的に除去し、鼻入口部を消毒した後、経鼻的に上咽頭 (鼻咽腔) の粘液をシードスワブ 2 号で採取する。</p>
--

【参考文献】

- 1) 紺野昌俊, 生方公子. IV. 肺炎球菌検出例の背景. 改訂ペニシリン耐性肺炎球菌, 協和企画通信, 1999, pp53-63.

※付記 2 急性中耳炎診療における肺炎球菌迅速検査キット

〔ラピラン[®]肺炎球菌 HS (中耳・副鼻腔炎)〕の位置づけ

1) 細菌検査法の現状

感染症の診断および治療において、その起炎微生物を同定することがゴールドスタンダードであり、急性中耳炎診療においても最も重要なステップであることはいままでもない。急性中耳炎の起炎菌検査法として従来からグラム染色法および細菌培養法が頻用されてきたが、グラム染色法は染色操作や顕微鏡観察には、ある程度の経験と検査スペースが必要となるため、多忙な日常臨床の合間に行うことはかなり難しい。また、細菌培養検査は専門の検査施設で実施され、結果が得られるまで少なくとも数日を要するため、治療を開始する時点では起炎菌が不明な場合が多い。

2) 肺炎球菌迅速検査キット「ラピラン®肺炎球菌 HS(中耳・副鼻腔炎)」

本キットは中耳炎および鼻副鼻腔炎の細菌抗原診断として、平成 23 年（2011 年）11 月に保険適用となった〔保険点数 210 点，判断料（月 1 回に限る）144 点〕。本キットは中耳貯留液・耳漏または上咽頭（鼻咽腔）鼻汁中の肺炎球菌抗原検出キットであり，血清，尿などのその他の検体には使用できない（ラピラン®肺炎球菌 HS 添付文書）。

臨床性能試験における本キットの成績は，細菌培養法を基準とした場合に，中耳貯留液（または耳漏）で陽性一致率 81.4%（48/59），陰性一致率 80.5%（165/205），一致率 80.7%（213/264）であり，鼻咽腔ぬぐいで陽性一致率 75.2%（121/161），陰性一致率 88.8%（95/107），一致率 80.6%（216/268）であった。さらに両測定試料を合わせたときは，陽性一致率 76.8%（169/220），陰性一致率 83.3%（260/312），一致率 80.6%（429/532）であり，いずれにおいても培養検査と良好な一致率を示した。以上の成績から，本キットは中耳炎や鼻副鼻腔炎などの上気道感染症の肺炎球菌感染診断に有用であると考えられた（Hotomi ら 2012）。

中耳貯留液（または耳漏）と鼻咽腔ぬぐいが同時に採取された中耳炎・副鼻腔炎合併症例を対象とした検討では，中耳貯留液（または耳漏）の肺炎球菌培養検査を基準としたときの鼻咽腔ぬぐいの培養検査結果と鼻咽腔ぬぐいの本キットの検査結果のどちらもほぼ同等の成績であったことから，中耳貯留液の採取が難しい場合には，鼻咽腔の検体で代用できることが示唆された。しかし，一部の文献と同様に陰性一致率が低く，鼻咽腔に定着している細菌叢を検出している可能性があるため，治療には注意が必要である。

3) 急性中耳炎診療における位置づけ

A. 本キットを使用する際に注意すべき点をまず捉えておくことが重要である。

- 1) 肺炎球菌抗原をイムノクロマト法により検出することから，生菌だけでなく死菌も検出する可能性がある。
- 2) 肺炎球菌量（抗原量）が少ない場合には偽陰性となる可能性がある。
- 3) 咽頭の常在菌である *Streptococcus mitis* と交差反応があり，さらにその他の細菌との交差反応性も完全に否定できないため，診断の際に念頭におく必要がある。
- 4) 鼻咽腔ぬぐい液では鼻咽腔に定着している細菌叢（肺炎球菌）を検出している可能性がある。

B. 上記の注意点を踏まえたうえで，本キットの診断的意義を考察する。

- 1) 中耳貯留液（または耳漏）を検体とした場合
 - ①陽性：肺炎球菌が起炎菌，抗菌薬前治療による死菌が残存。
 - ②陰性：非細菌性またはウイルス性，インフルエンザ菌やモラクセラ・カタラーリスが起炎菌，肺炎球菌量が少ない（偽陰性）。
- 2) 上咽頭（鼻咽腔）ぬぐい液，鼻汁を検体とした場合
 - ①陽性：肺炎球菌が起炎菌，常在菌の肺炎球菌を検出。
 - ②陰性：非細菌性またはウイルス性，インフルエンザ菌やモラクセラ・カタラーリスが起炎菌，肺炎球菌量が少ない（偽陰性）。

C. 診療のどの時点で本キットを使用するか。

本キットは保険診療上，細菌培養検査と同時算定は可能となっているが，検査の意義や医療費を考慮し，本キットと培養検査の同時施行は慎重に行うことが望ましい。急性中耳炎の診療にお

いて、次のような場合に本キットの結果が参考となる。

- ①軽症例で、経過観察後に改善がみられず、AMPCを3日間投与し、さらに改善が認められない症例の抗菌薬選択（3回目診察，4回目診察）。
- ②中等症例で、初回治療後に改善がみられない症例の抗菌薬選択（2回目診察，3回目診察）。
- ③重症例では、初診時あるいは初回治療後に改善がみられない症例の抗菌薬選択。

本キットの結果を参考にした抗菌薬選択例として、肺炎球菌に対して抗菌力の強いAMPC高用量、CVA/AMPC、TBPM-PIなどの抗菌薬が考慮される。

しかし、本キットは肺炎球菌の診断には有用であるが、薬剤耐性菌やその他の起炎菌に関する情報を得ることができない。したがって、治療選択には細菌培養法による起炎菌同定や薬剤感受性検査の結果を優先すべきであるが、2歳未満の低年齢、集団保育、1カ月以内の抗菌薬前治療などの薬剤耐性菌リスクファクター（山中 2008）を考慮したうえで本キットを使用すれば、治療選択に役立てることが可能である。

【参考文献】

- 1) ラピラン肺炎球菌 HS（中耳・副鼻腔炎）添付文書。
- 2) Hotomi M, Togawa A, Takei S, Sugita G, Sugita R, Kono M, Fujimaki Y, Kamide Y, Uchizono A, Kanetsada K, Sawada S, Okitsu N, Tanaka Y, Saijo Y, Yamanaka N. Evaluation of a rapid immunochromatographic ODK-0901 test for detection of pneumococcal antigen in middle ear fluids and nasopharyngeal secretions. PLoSone. 2012 ; 7 (3) : e33620 : 1-7.
- 3) 山中 昇. 耳鼻咽喉科領域感染症. 診断と治療. 2008 ; 96 : 81-6.

※付記3 インフルエンザ菌抗原検査(ELISA 法)

平成24年（2012年）11月1日より、中耳炎、副鼻腔炎を対象に、中耳貯留液または耳漏、および上咽頭（鼻咽腔）鼻汁中のインフルエンザ菌抗原を検出する検査が保険適用となり、診療に用いることが可能となった。

本検査は、すべての血清型および無莢膜型のインフルエンザ菌に共通の外膜タンパクであるP6抗原を酵素免疫測定法（ELISA法）により特異的に検出し、インフルエンザ菌感染を診断するものである。肺炎球菌迅速検査の検体抽出液の残液を使用でき、約3時間で測定できる（病院検査室または民間検査機関）。

培養検査を基準としたとき、中耳貯留液・耳漏で感度83.3%（75/90）、特異度87.2%（143/164）、一致率84.8%（218/257）、上咽頭（鼻咽腔）鼻汁で感度71.5%（113/158）、特異度92.5%（99/107）、一致率80.0%（212/265）の成績が得られている（内菌ら2012、インフルエンザ菌ELISAキット「オーツカ」添付文書）。

【参考文献】

- 1) 内菌明裕，山中 昇：ラピラン肺炎球菌 HS（中耳・副鼻腔炎）およびインフルエンザ菌抗原検出キットの使用成績。日耳鼻感染誌。2012；30（1）：31-5。
- 2) インフルエンザ菌 ELISA キット「オーツカ」添付文書。

※付記 4 ウイルスの診断キット

小児急性中耳炎にはウイルスによる急性中耳炎があり、中耳貯留液のウイルス検査に関する報告が散見される。RS ウイルス (respiratory syncytial virus ; RSV) は、インフルエンザウイルスと同様、小児呼吸器感染症の主要な起炎微生物の一つであり、RSV 感染症時に急性中耳炎を発症することも知られている。

ウイルスの診断キットとして、インフルエンザ診断キットが汎用されているが、RSV についても診断キットが臨床応用されるようになり 10 年以上が経過した。2000 年代には各種の RSV 診断キットが市販されるようになり、RSV 感染症の診断に用いられてきている。鼻咽腔ぬぐい液による RSV 検出率は、PCR 法と比較し、陽性率、陰性率、全体一致率が 90%以上の成績である。

RSV の診断キットによる検査は、平成 23 年 (2011 年) 10 月には 1 歳未満児への検査が入院患者のみならず外来診療でも保険適用となった。したがって、1 歳未満児の場合、呼吸器感染症罹患時に発症した急性中耳炎の起炎微生物同定に、RSV 診断キットで検出を行うことが可能となった。さらに、RSV と同時にアデノウイルスやインフルエンザウイルスを検出可能な診断キットも市販されているため、今後、ウイルスを含めた小児急性中耳炎の起炎微生物の検出にも応用可能と考えられる。ヒトメタニューモウイルス (hMPV) は、RSV と非常に似た臨床症状を呈する呼吸器感染症の原因ウイルスで、流行時期は春から夏であるが、RS ウイルス同様に急性中耳炎を起こすことが知られている。2012 年に本ウイルスの迅速診断キットも販売された (2013 年 5 月時点では保険適用はない)。迅速診断キットは、細菌ばかりではなくウイルスを含めた小児急性中耳炎の起炎微生物検出に応用可能と考えられる。

しかし、急性中耳炎において、ウイルスが陽性であった症例の約 75%は細菌との混合感染という報告もあり (Heikkinen et al. 2003)、ウイルス迅速診断キットが陽性であっても、細菌との混合感染を常に念頭に置く必要がある。

【参考文献】

- 1) Heikkinen T, Chonmaitree T. Importance of respiratory viruses in acute otitis media. Clin Microbiol Reviews. 2003 ; 16 : 230-41.

20 予 防

CQ20-1: PCV は小児急性中耳炎の予防に有効か

推 奨	PCV-7 は小児急性中耳炎の予防に有用である。(推奨度 A)
	推奨度の判定に用いた報告 : Benninger 2008 (レベル I a), Dinleyici 2010 (レベル I a), Boonacker et al. 2011 (レベル I a), Gisselsson-Solen et al. 2011 (レベル I b), van Gils et al. 2011 (レベル I b)

【背景】

本邦では、肺炎球菌に対するワクチンは、1980年代に23価の肺炎球菌莢膜多糖体ワクチンであるニューモバックス®が上梓されたが、本ワクチンは2歳以下の乳幼児には使用できず、5年以内での再接種は危険であるので有用性・安全性は低い。2010年2月24日に生後2カ月から使用可能な7価の蛋白結合型肺炎球菌ワクチンであるPCV-7(プレベナー®)が上梓され、本ワクチンは本邦の小児急性中耳炎中耳貯留液より分離された肺炎球菌の血清型の62.9%、薬剤耐性菌の78.0%をカバーしており、肺炎球菌に対しては34.4~62.5%、薬剤耐性肺炎球菌に対しては39.8~49.1%の予防効果が期待されている。

【解説】

2013年5月現在、本邦で使用可能な小児に対する肺炎球菌ワクチンは上記の2種類である。ニューモバックス®は23価で、そのカバー率は93.7%と良好であるが、主として高齢者を対象にしたワクチンとされている。PCV-7は7価(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)のワクチンで、そのカバー率は62.9%である。生後2カ月から15カ月までに4回接種することでほぼ終生免疫が得られる。米国では、PCV-7は2000年から小児期の定期接種ワクチンとして導入されており、主として反復性中耳炎の予防目的として用いられている。反復性中耳炎に対しては肺炎球菌多糖体ワクチンの有用性は認めるも、PCV-7も含めて蛋白結合型ワクチンは推奨されておらず(Straetemans et al. 2004)、7価蛋白結合型肺炎球菌ワクチンと肺炎球菌多糖体ワクチン接種の二重盲検ランダム化比較試験で、反復性中耳炎の罹患頻度の有意な減少はなかったとも報告され(Brouwer et al. 2005)、Ply-PCRで検証したところ、急性中耳炎に対してPncCRM(PCV-7)の有用性は示されなかったとの報告もある(Palmu et al. 2009)。しかしながら、その費用対効果を検討した多くのエビデンスレベルの高い欧米の論文において有用性が示されている(Jansen et al. 2008, Dinleyici et al. 2010, Gisselsson-Solén et al. 2011, Tyo et al. 2011)。本ワクチンの接種は、これに含まれている肺炎球菌のセロタイプは減少させるが(Boonacker et al. 2011, van Gils et al. 2011)、含まれていない菌型である19Aや16Aのセロタイプやインフルエンザ菌が代わりに増加してくるとも報告されている(Benninger 2008, Sox 2011)。本邦においてはPCV-7の中耳炎に対する有用性は7~9%と報告されているが、その費用対効果を計算すると、急性中耳炎においてはワクチン接種により削減される費用は、ワクチン接種の総費用を差し引いても年間314億円の医療費削減に寄与すると考えられ、有用性は十分に高いといえる(神谷ら 2008)。

欧米においては、すでにPCV-13(13価のワクチン)やPHiD-CV(インフルエンザ菌を含む10価のワクチン)が導入されており、その有用性も示されている。これら3者の比較検討の研究

も進んでおり、PCV-13、PHiD-CV、PCV-7はいずれも有用であり、PCV投与により急性中耳炎の減少と軽症化が期待される (Shea et al. 2011, Grijalva et al. 2011)。PCV接種はいずれも費用対効果は良好であるが (Dinleyici et al. 2010)、その真の費用対効果を検討するには種々の要素が検討されなければならないとの報告もある (Tyo et al. 2011)。また、PCV-13の経済効果が他の2つより良いという報告や (Strutton et al. 2012)、PHiD-CVの経済効果が他の2つより良いという報告 (Robberstad et al. 2011) もみられる。なお、本邦においても2013年5月27日にPCV-13が承認了承、同年6月18日に製造販売承認となっている。今後、実際にPCV-13やPHiD-CVが使用可能となれば、カバー率がさらに広がり、有用性もさらに高くなると期待される。2013年に改訂された米国の急性中耳炎診療ガイドラインでも、すべての小児への肺炎球菌ワクチンが強く推奨されている (Lieberthal et al. 2013)。

【参考文献】

- 1) Benninger MS. Acute bacterial rhinosinusitis and otitis media : changes in pathogenicity following widespread use of pneumococcal conjugate vaccine. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 ; 138 (3) : 274-8.
- 2) Dinleyici EC. Current status of pneumococcal vaccines : lessons to be learned and new insights. *Expert Rev Vaccines.* 2010 ; 9 (9) : 1017-22.
- 3) Boonacker CW, Broos PH, Sanders EA, Schilder AG, Rovers MM. Cost effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination against acute otitis media in children : a review. *Pharmacoeconomics.* 2011 ; 29 (3) : 199-211.
- 4) Gisselsson-Solén M, Melhus A, Hermansson A. Pneumococcal vaccination in children at risk of developing recurrent acute otitis media —a randomized study. *Acta Paediatr.* 2011 ; 100 (10) : 1354-8.
- 5) van Gils EJ, Veenhoven RH, Rodenburg GD, Hak E, Sanders EA. Effect of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage with *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in a randomized controlled trial. *Vaccine.* 2011 ; 29 (449) : 7595-8.
- 6) Straetemans M, Sanders EA, Veenhoven RH, Schilder AG, Damoiseaux RA, Zielhuis GA. Pneumococcal vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 ; (1) : CD001480.
- 7) Brouwer CN, Maillé AR, Rovers MM, Veenhoven RH, Grobbee DE, Sanders EA, Schilder AG. Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media : a randomized, controlled trial *Pediatrics.* 2005 ; 115 (2) : 273-9.
- 8) Palmu AA, Saukkoriipi A, Jokinen J, Leinonen M, Kilpi TM. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against PCR—positive acute otitis media. *Vaccine.* 2009 ; 27 (10) : 1490-1.
- 9) Jansen AG, Sanders EA, Hoes AW, van Loon AM, Hak E. Effects of influenza plus pneumococcal conjugate vaccination versus influenza vaccination alone in preventing respiratory tract infections in children : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2008 ; 153 (6) : 764-7.
- 10) Tyo KR, Rosen MM, Zeng W, Yap M, Pwee KH, Ang LW, Shepard DS. Cost-effectiveness of conjugate pneumococcal vaccination in Singapore : comparing estimates for 7-valent, 10-valent, and 13-valent vaccines. *Vaccine.* 2011 ; 29 (38) : 6686-94.
- 11) Sox C. Acute otitis media : antibiotics are moderately effective and mildly increase the risk of adverse effects ; prevalence of different causative bacteria changed after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Evid Based Med.* 2011 ; 16 (6) : 181-2.
- 12) 神谷 齊, 他. 小児用7価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果. *小児科臨床.* 2008;61:2233-41.
- 13) Shea KM, Weycker D, Stevenson AE, Strutton DR, Pelton SI. Modeling the decline in

- pneumococcal acute otitis media following the introduction of pneumococcal conjugate vaccines in the US. *Vaccine*. 2011 ; 29 (45) : 8042-8.
- 14) Grijalva CG, Pelton SI. A second-generation pneumococcal conjugate vaccine for prevention of pneumococcal diseases in children. *Curr Opin Pediatr*. 2011 ; 23 (1) : 98-104.
 - 15) Strutton DR, Farkouh RA, Earnshaw SR, Hwang S, Theidel U, Kontodimas S, Klok R, Papanicolaou S. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine : Germany, Greece, and The Netherlands. *J Infect*. 2012 ; 64 (1) : 54-67.
 - 16) Robberstad B, Frostad CR, Akselsen PE, Kværner KJ, Berstad AK. Economic evaluation of second generation pneumococcal conjugate vaccines in Norway. *Vaccine*. 2011 ; 29 (47) : 8564-74.
 - 17) Giglio N, Micone P, Gentile A. The pharmacoeconomics of pneumococcal conjugate vaccines in Latin America. *Vaccine*. 2011 ; 29 (Suppl 3) : C35-42.
 - 18) Durando P, Alicino C, De Florentiis D, Martini M, Icardi G. Improving the protection against *Streptococcus pneumoniae* with the new generation 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *J Prev Med Hyg*. 2012 ; 53 (2) : 68-77.
 - 19) Stoecker C, Hampton LM, Moore MR. 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and otitis media: effectiveness of a 2-dose versus 3-dose primary series. *Vaccine*. 2012 ; 30(44) : 6256-62.
 - 20) Weil-Olivier C, van der Linden M, de Schutter I, Dagan R, Mantovani L. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era : a European perspective. *BMC Infect Dis*. 2012 ; 12 : 207.
 - 21) Magnus MC, Vestrheim DF, Nystad W, Håberg SE, Stigum H, London SJ, Bergsaker MA, Caugant DA, Aaberge IS, Nafstad P. Decline in early childhood respiratory tract infections in the Norwegian mother and child cohort study after introduction of pneumococcal conjugate vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 ; 31 (9) : 951-5.
 - 22) Hsieh YC, Chiu CH, Chang KY, Huang YC, Chen CJ, Kuo CY, Chen PY, Hwang KP, Lin TY. The impact of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on risk factors for *Streptococcus pneumoniae* carriage in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 ; 31 (9) : e163-8.
 - 23) Earnshaw SR, McDade CL, Zanotti G, Farkouh RA, Strutton D. Cost-effectiveness of 2+1 dosing of 13-valent and 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in Canada. *BMC Infect Dis*. 2012 ; 12 : 101.
 - 24) Taylor S, Marchisio P, Vergison A, Harriague J, Hausdorff WP, Haggard M. Impact of pneumococcal conjugate vaccination on otitis media : a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2012 ; 54 (12) : 1765-73.
 - 25) Cohen R, Bingen E, Levy C, Thollot F, Boucherat M, Derkx V, Varon E. Children with otitis media mount a pneumococcal serotype specific serum IgG and IgA response comparable to healthy controls after pneumococcal conjugate vaccination. *Vaccine*. 2012 ; 30 (20) : 3136-44.
 - 26) Menon VJ, Corscadden KJ, Fuery A, Thornton RB, Kirkham LA, Richmond PC, Wiertsema SP. Children with otitis media mount a pneumococcal serotype specific serum IgG and IgA response comparable to healthy controls after pneumococcal conjugate vaccination. *Vaccine*. 2012 ; 30 (20) : 3136-44.
 - 27) Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunkel DE. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013 ; 131 : e964-99.

21 治療

本ガイドラインにおける治療の outcome は、発症から 3 週間の時点において、急性中耳炎と診断される以下の鼓膜所見「鼓膜の発赤，膨隆，光錐減弱，肥厚，水疱形成，混濁，穿孔，中耳腔の貯留液，耳漏，中耳粘膜浮腫」の改善とした。治癒の判定は，症状・所見のスコアで，年齢以外のスコアが 0 点の際とした。

抗菌薬がすでに投与された症例については，既投与の抗菌薬と診察時の所見・鼓膜所見を考慮し，対象症例が，軽症，中等症，重症のいずれに相当するかを推測し，71～73 ページに示した治療アルゴリズムに準拠して，本ガイドラインを適用するとした。

CQ21-1: 軽症の小児急性中耳炎の治療として，抗菌薬非投与は妥当か

推奨	軽症例に限って 3 日間は抗菌薬の投与を行わず，自然経過を観察することを推奨する。 (推奨度 A)
	推奨度の判定に用いた報告：Damoiseaux et al. 2000 (レベル I b)， Glasziou et al. 2000 (レベル I a)，Little et al. 2006 (レベル II a)

【背景】

多くの急性中耳炎は，抗菌薬非投与で軽快すると報告されているが (van Buchem et al. 1985, Damoiseaux et al. 2000, Rosenfeld et al. 2003 a, b, Jacobs et al. 2001, Glasziou et al. 2000)，薬剤耐性菌による急性中耳炎症例が増大している本邦の現状から，抗菌薬を投与しない場合は，正確な鼓膜所見の観察による軽症の診断と抗菌薬非投与後の厳重な経過観察が重要である。

【解説】

感染症の治療において，抗菌薬の投与は薬剤耐性菌の増大につながり，抗菌薬投与・非投与を適切に判断することが重要である。多くの急性中耳炎は，抗菌薬非投与で軽快すると報告されている (van Buchem et al. 1985, Damoiseaux et al. 2000, Rosenfeld et al. 2003 a, b, Jacobs et al. 2001, Glasziou et al. 2000, Wald et al. 2001)。Takata らは，74 編のランダム化比較試験のメタアナリシスで抗菌薬非投与の単純な急性中耳炎症例では，合併症はほとんど認めず，AMPC 投与による治療効果はわずかであったとしている (Takata et al. 2001)。また，対象の約 80% が中等度の重症度に分類される症例の，AMPC と placebo の二重盲検ランダム化比較試験でも，placebo 群が AMPC 投与群より治療成績不良とはならなかった (Le Saux et al. 2005)。McCormick らは，非重症でない症例を対象に，AMPC 投与と観察のみの比較で，抗菌薬投与は除菌率は高いが，薬剤耐性肺炎球菌の増大があり，重症度の評価，親への教育，急性中耳炎に伴う症状の治療，follow-up へのアクセス，必要なときに抗菌薬服用可の項目が充たされれば，観察も選択肢であると報告した (McCormick et al. 2005)。

Little らは，直ちに抗菌薬を投与する群と，改善がみられないとき 72 時間後に投与する群を比較する多施設共同ランダム化比較試験を施行し，以下の結果を得ている。すなわち，高熱，不穩，嘔吐のない例は，直ちに投与した群と遅れて投与した群で有意差は認めていないが，発熱 (37.5℃ 以上)，不穩，嘔吐のあった例は，直ちに抗菌薬を投与した群で，有意に不穩，睡眠障害が減少したと報告している (Little et al. 2001)。さらに Little らは，直ちに抗菌薬を投与する群と，72

時間後に耳痛，発熱などが軽快しないとき抗菌薬を投与する群で，同様のプロトコールによる 3 カ月後と 1 年後の耳痛ならびに機能スケールの長期成績を検証し，両群間に有意差を認めていない (Little et al. 2006)。48 時間後に改善あるいは悪化しなければ抗菌薬を服用しない待機的治療が有用であるとも報告されている (Spiro et al. 2006)。

一方，Rovers らはランダム化比較試験のメタアナリシスで，直ちに抗菌薬を投与しなかった例の遷延化した予後を，3～7 日目の発熱あるいは耳痛で判定すると，2 歳未満の両側急性中耳炎の遷延化は，2 歳以上の一側性急性中耳炎より 2 倍以上と報告している (Rovers et al. 2007)。また，直ちに抗菌薬を投与する群と，72 時間後に耳痛，発熱，その他の症状が軽快しなければ保護者の判断で抗菌薬を投与する群のランダム化比較試験で，反復性急性中耳炎は直ちに抗菌薬を投与する群で 1 年では差はみられないが，3 カ月の時点では有意に耳痛の頻度が少なかった (Little et al. 2006)。以上から，全身状態が悪くない症例に経過観察を選択することは可能な選択と判断されるが，リスク因子を有する症例への抗菌薬非投与は十分な臨床所見の評価が重要である。

本邦では，薬剤耐性菌による急性中耳炎症例が増大しているが，Hotomi らは，軽症と重症に分類して軽症例には抗菌薬を投与しない検討を行った。その結果，軽症例には 5 病日までは抗菌薬非投与が可能と報告している。重症ならびに軽症とも 5 病日までに抗菌薬投与の有無にかかわらず，臨床症状は 94% は軽快しているが，鼓膜所見の改善は 5 病日目で軽症は 55%，重症例は 10% に改善しているのみであった (Hotomi et al. 2005)。したがって，抗菌薬非投与の際には，十分な経過観察，あるいは症状の緩解がみられないときに抗菌薬が投与可能である環境を整えておく必要がある。抗菌薬をあらかじめ保護者に渡しておき，保護者が臨床症状を判断して処方された抗菌薬を投与するプロトコールで抗菌薬使用は全体の 31% (Siegel et al. 2003)，あるいは 34% (McCormick et al. 2005) に留まったと報告している。Rovers らも，抗菌薬非投与で軽快する例があるが，発症 2～3 日の観察が重要であるとしている (Rovers et al. 2004)。

【参考文献】

- 1) Damoiseaux R, van Balen FAM, Hoes A, Verheij T, deMelker R. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ*. 2000 ; 320 : 350-4.
- 2) Glasziou PP, Hayem M, Del Mar CB, Sanders SL. Update of : Cochrane Database Syst Rev. 2000 ; (2) : CD000219. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000 ; (4) : CD000219.
- 3) Little P, Moore M, Warner G, Dunleavy J, Williamson I. Longer term outcomes from a randomised trial of prescribing strategies in otitis media. *Br J Gen Pract*. 2006 ; 56 : 176-82.
- 4) van Buchem FL, Peeters NIF, van't Hof MA. Acute otitis media : a new treatment strategy. *BMJ*. 1985 ; 290 : 1033-7.
- 5) Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Evidence-Based Otitis Media* (Rosenfeld RM, Bluestone CD eds.) , 2nd ed, 2003 (a) , pp180-98.
- 6) Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope*. 2003 (b) ; 113 (10) : 1645-57.
- 7) Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Homeopathic treatment of acute otitis media in children : a preliminary randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 ; 20 (2) : 177-83.
- 8) Wald ER, Mason EO Jr, Bradley JS, Barson WJ, Kaplan SL, US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group. Acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in children's hospitals between 1994 and 1997. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 ; 20 : 34-9.

- 9) Takata GS, Chan LS, Shekelle P, Morton SC, Mason W, Marcy SM. Evidence assessment of management of acute otitis media : I . The role of antibiotics in treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatrics*. 2001 ; 108 (2) : 239-47.
- 10) Le Saux N, Gaboury I, Baird M, Klassen TP, MacCormick J, Blanchard C, Pitters C, Sampson M, Moher D. A randomized, double-blind, placebo-controlled noninferiority trial of amoxicillin for clinically diagnosed acute otitis media in children 6 months to 5 years of age. *CMAJ*. 2005 ; 172 (3) : 335-41.
- 11) McCormick DP, Chonmaitree T, Pittman C, Saeed K, Friedman NR, Uchida T, Baldwin CD. Nonsevere acute otitis media : a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics*. 2005 ; 115 : 1455-65.
- 12) Little P, Gould C, Williamson I, Moore M, Warner G, Dunleavy J. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ*. 2001 ; 322 (7282) : 336-42.
- 13) Spiro DM, Tay KY, Arnold DH, Dziura JD, Baker MD, Shapiro ED. Wait-and-see prescription for the treatment of acute otitis media : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 ; 296 : 1235-41.
- 14) Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, Burke P, McCormick DP, Damoiseaux RA, Little P, Le Saux N, Hoes AW. Predictors of pain and/or fever at 3 to 7 days for children with acute otitis media not treated initially with antibiotics : a meta-analysis of individual patient data. *Pediatrics*. 2007 ; 119 : 579-85.
- 15) Hotomi M, Yamanaka N, Samukawa T, Suzumot M, Sakai A, Shimada J, Ikeda Y, Faden H. Treatment and outcome of severe and non-severe acute otitis media. *Eur J Pediatr*. 2005 ; 164 : 3-8.
- 16) Siegel RM, Kiely M, Bien JP, Joseph EC, Davis JB, Mendel SG, Pestian JP, DeWitt TG. Treatment of otitis media with observation and a safety-net antibiotic prescription. *Pediatrics*. 2003 ; 112 : 527-31.
- 17) Rovers MM, Schilder AGM, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis Media. *Lancet*. 2004 ; 363 : 465-73.

CQ21-2: 急性中耳炎の鎮痛に抗菌薬は有用か

推奨

耳痛に対して、抗菌薬の効果は不明である。(推奨度 I)

【背景】

耳痛は、急性中耳炎の治療の対象となる主要な臨床症状であるが、抗菌薬による鎮痛効果は相反する結果が報告されている。

【解説】

Glasziou らは、抗菌薬投与は自然経過と比較して耳痛を有意に改善しないとしている (Glasziou et al. 2004)。一方、Bascelli らは、発症後直ちに抗菌薬を投与した群と、3 日後に治癒傾向のない症例に抗菌薬投与を行った群を比較したランダム化比較試験で、抗菌薬を直ちに投与した群の耳痛の自覚期間は有意に短く、鎮痛薬の消費量も有意に少なかったとしている (Bascelli et al. 2001)。したがって、耳痛に対する抗菌薬の効果は不明である。一方、鎮痛薬の耳痛に対する効果も十分には検討されていない。Bertin らの多施設共同二重盲検ランダム化比較試験では、placebo に比較して、ibuprofen は有意差あるが、acetaminophen^{註)}には有意な鎮痛効果を認めない (Bertin et al. 1996)。

註：本邦の現状では、3 歳以下の小児の鎮痛として acetaminophen が選択肢となる。

※付記

外耳道内への 2% lignocaine 局所投与が、二重盲検ランダム化比較試験で、点耳 10、30 分後に点耳前の痛みの 50% を有意に軽減させると 2008 年に報告された (Bolt et al. 2008)。今後の追試成績が待たれる臨床データである。

【参考文献】

- 1) Glasziou PP, Hayem M, Del Mar CB. Update of : Cochrane Database Syst Rev. 2000 ; (4) : CD000219. Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev. 2004 ; (1) : CD000219.
- 2) Bascelli LM, Losh DP. How does a “wait and see” approach to prescribing antibiotics for acute otitis media (AOM) compare with immediate antibiotic treatment ? J Fam Pract. 2001 ; 50 (5) : 469.
- 3) Bertin L, Pons G, d’Athis P, Duhamel JF, Maudelonde C, Lasfargues G, Guillot M, Marsac A, Debregeas B, Olive G. A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. Fundam Clin Pharmacol. 1996 ; 10 : 387-92.
- 4) Bolt P, Barnett P, Babl FE, Sharwood LN. Topical lignocaine for pain relief in acute otitis media : results of a double-blind placebo-controlled randomised trial. Arch Dis Child. 2008 ; 93 ; (1) 40-4.

CQ21-3: 急性中耳炎に抗菌薬を使用する場合に何を使用するか

推奨	起炎菌，重症度に応じて，経口剤として amoxicillin (AMPC)，clavulanate/amoxicillin (CVA/AMPC 1 : 14 製剤)，cefditoren pivoxil (CDTR-PI)，tosufloxacin (TFLX)，tebipenem pivoxil (TBPM-PI)，注射剤として ampicillin (ABPC)，ceftriaxone (CTRX) が推奨される。(推奨度 A)
	推奨度の判定に用いた報告 : Ghaffar et al. 2002, 2000 (レベル I b), Piglansky et al. 2003 (レベル I b), Haiman et al. 2002 (レベル I b), 鈴木ら 2009 (レベル I b)

【背景】

本邦では，肺炎球菌の約 50～65%，インフルエンザ菌の約 50～70%は薬剤耐性という現状を把握し，起炎菌の感受性にに基づき，急性中耳炎の重症度に応じて上記の抗菌薬選択が推奨される。他の抗菌薬の使用を推奨しないのではなく，現時点での本邦での薬剤感受性を考慮して上記の抗菌薬を推奨する。

【解説】

本邦の小児急性中耳炎症例からの検出菌と抗菌活性の結果からは，経口剤として AMPC，CVA/AMPC (1 : 14 製剤)，CDTR-PI，TFLX，TBPM-PI，注射剤として ABPC，CTRX が重症度に応じて選択する抗菌薬である。AMPC 投与に関する本邦の報告からも，その有用性が証明されている (Hotomi et al. 2005, Harabuchi et al. 2001)。2013 年に改訂された米国の急性中耳炎診療ガイドラインでも依然として第一選択として AMPC が推奨されている (Lieberthal et al. 2013)。

AMPC と AMPC/CVA の欧米の検討として，前向き観察研究では，AMPC の有意な治療成績が報告されている (Brook et al. 2002)。Lund らは，ランダム化比較試験で AMPC/CVA と cefuroxime axetil (CXM-AX) 投与で口腔咽頭と鼻咽腔の細菌叢の変化を検討し，鼻咽腔の肺炎球菌，インフルエンザ菌，モラクセラ・カタラーリスは両群とも同様の効果を示している (Lund et al. 2001)。AMPC/CVA (90/6.4mg/kg/日，10 日間投与) の増量投与の成績は，多施設共同ランダム化比較試験で，肺炎球菌，PRSP，インフルエンザ菌の除菌率で有効性が報告されている (Dagan et al. 2001)。Piglansky らも，前向き観察研究で，高用量 AMPC (80mg/kg/日，10 日間投与) は初期治療として有効としている (Piglansky et al. 2003)。一方，薬剤耐性の低リスクの急性中耳炎には高用量 AMPC は利益も不利益もないデータが二重盲検ランダム化比較試験で示されている (Garrison et al. 2004)。Casellas らは，AMPC/SBT と AMPC/CVA の多施設共同一重盲検ランダム化比較試験で，両群の有効性に差を認めていない (Casellas et al. 2005)。AMPC 投与無効例の検討は，Block らが後ろ向き観察研究で，AMPC 投与で軽快しなかった例には肺炎球菌感染例が多かったと報告している (Block et al. 2001)。投与回数については，Damrikarnlert らが，多施設共同ランダム化比較試験で AMPC/CVA の 2 回/日投与と 3 回/日投与を比較して有意差を認めていない (Damrikarnlert et al. 2000)。

Haiman らは，ランダム化比較試験で，鼻咽腔の肺炎球菌の変化 (治療前・中・後) を CTRX 3 回注射で検討して，有意に肺炎球菌の検出の低下を報告している (Haiman et al. 2002)。

Heikkinen とも、CTRX の筋注で鼻咽腔のインフルエンザ菌は有意に減少するとしている (Heikkinen et al. 2000)。一方、Toltzis らは、CTRX の 1 回筋注で便中のグラム陰性菌の繁殖の増強は、cefprozil (CFPZ), AMPC, azithromycin (AZM) とのランダム化比較試験で同様と報告している (Toltzis et al. 2007)。Wang とも、1 回投与の CTRX は AMPC/CVA (40mg/kg) 10 日間投与と同等の効果ありとしている (Wang et al. 2004)。本邦では CTRX の筋注は保険適用となっていないが、2007 年 11 月 13 日に 1 日 1 回投与が小児にも適用され、成人と同様に外来における抗菌薬静注療法が可能となっている。

Ioannidis らは、18 編のランダム化比較試験のメタアナリシスで、上気道感染症に対する AZM の有効性と安全性を多施設共同ランダム化比較試験にて、他の抗菌薬と比較検討して有意差を認めていない (Ioannidis et al. 2001)。Hoberman らは、高用量 CVA/AMPC (6.4/90mg/日) と AZM を比較し、CVA/AMPC は AZM より有用としている (Hoberman et al. 2005)。Guven らは、AZM と AMPC/CVA (45/6.4mg/日) の一重盲検ランダム化比較試験で両者に有意差を認めていない (Guven et al. 2006)。Arguedas らは、AZM と高用量 AMPC (90mg/kg) の多施設共同二重盲検ランダム化比較試験で、AZM 投与は高用量 AMPC と同等の効果があり、コンプライアンスに優れていると報告した (Arguedas et al. 2005)。本邦の起炎菌の現状からは AZM はインフルエンザ菌には選択可能である。

本邦の急性中耳炎起炎菌の現状から cefaclor (CCL), cefpodoxime proxetil (CPDX-PR) は治療薬の選択肢とならず、cefdinir (CFDN) も同様の理由で推奨されない。また本邦では、CFPZ, gatifloxacin (GFLX) は使用できず治療薬の選択肢とはならない。

TFLX は小児で安全性が認められている少数のニューキノロン系薬で、グラム陰性菌、グラム陽性菌、嫌気性菌、各種β-ラクタマーゼ産生耐性菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) にも優れた抗菌力を示し、中耳炎に対しても高い有効率 (鈴木ら 2010, 山中ら 2012a) と基礎的・臨床的試験で有効性が報告されている (小林ら 1988)。

TBPM-PI は唯一の経口カルバペネム系薬で、幅広い抗菌スペクトルと注射用カルバペネム系薬と同等以上の強い抗菌力をもつ。小児急性中耳炎に対してランダム化比較試験で CDTR-PI 高用量と同様の有効性を示し (鈴木ら 2009), また良好な中耳組織移行も報告されている (馬場ら 2009)。さらに、最近の多施設臨床研究では、反復・遷延例を含む小児急性中耳炎に対しても高い有効性が示された (山中 2012b)。TFLX や TBPM-PI は、他の経口抗菌薬による治療効果が期待できない症例に対して使用するべきである。

【参考文献】

- 1) Ghaffar F, Muniz LS, Katz K, Smith JL, Shouse T, Davis P, McCracken GH Jr. Effects of large dosages of amoxicillin/clavulanate or azithromycin on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, nonpneumococcal alpha-hemolytic streptococci, and *Staphylococcus aureus* in children with acute otitis media. *Clin Infect Dis.* 2002 ; 34 (10) : 1301-9.
- 2) Ghaffar F, Muniz LS, Katz K, Reynolds J, Smith JL, Davis P, Friedland IR, McCracken GH Jr. Effects of amoxicillin/clavulanate or azithromycin on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in children with acute otitis media. *Clin Infect Dis.* 2000 ; 31 (4) : 875-80.
- 3) Piglansky L, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Press J, Leiberman A, Dagan R. Bacteriologic

- and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 ; 22 : 405-13.
- 4) Haiman T, Leibovitz E, Piglansky L, Press J, Yagupsky P, Leiberman A, Dagan R. Dynamics of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with nonresponsive acute otitis media treated with two regimens of intramuscular ceftriaxone. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 ; 21 (7) : 642-7.
 - 5) Hotomi M, Yamanaka N, Samukawa T, Suzumot M, Sakai A, Shimada J, Ikeda Y, Faden H. Treatment and outcome of severe and non-severe acute otitis media. *Eur J Pediatr.* 2005 ; 164 : 3-8.
 - 6) Harabuchi Y, Kodama H, Faden H. Outcome of acute otitis media and its relation to clinical features and nasopharyngeal colonization at the time of diagnosis. *Acta Oto-Laryngologica.* 2001 ; 121 (8) : 908-14.
 - 7) Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunkel DE. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2013 ; 131 : e964-99.
 - 8) Brook I, Gober AE. Effect of amoxicillin and co-amoxiclav on the aerobic and anaerobic nasopharyngeal flora. *J Antimicrob Chemother.* 2002 ; 49 (4) : 689-92.
 - 9) Lund B, Edlund C, Rynnel-Dagoo B, Lundgren Y, Sterner J, Nord CE. Ecological effects on the oro- and nasopharyngeal microflora in children after treatment of acute otitis media with cefuroxime axetil or amoxicillin-clavulanate as suspensions. *Clin Microbiol Infect.* 2001 ; 7 (5) : 230-7.
 - 10) Dagan R, Hoberman A, Johnson C, Leibovitz EL, Arguedas A, Rose FV, Wynne BR, Jacobs MR. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2001 ; 20 (9) : 829-37.
 - 11) Garrison GD, Sorum PC, Hioe W, Miller MM. High-dose versus standard-dose amoxicillin for acute otitis media. *Ann Pharmacother.* 2004 ; 38 : 15-9.
 - 12) Casellas JM, Israele V, Marin M, Ishida MT, Heguilen R, Soutric J, Arenoso H, Sibbald A, Stamboulian D. Amoxicillin-sulbactam versus amoxicillin-clavulanic acid for the treatment of non-recurrent-acute otitis media in Argentinean children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005 ; 69 (9) : 1225-33.
 - 13) Block SL, Hedrick JA, Tyler RD, Smith RA, Harrison CJ. Microbiology of acute otitis media recently treated with aminopenicillins. *Pediatr Infect Dis J.* 2001 ; 20 (11) : 1017-21.
 - 14) Damrikarnlert L, Jauregui AC, Kzadri M. Efficacy and safety of amoxicillin/ clavulanate (Augmentin) twice daily versus three times daily in the treatment of acute otitis media in children. The Augmentin 454 Study Group. *J Chemother.* 2000 ; 12 (1) : 79-87.
 - 15) Heikkinen T, Saeed KA, McCormick DP, Baldwin C, Reisner BS, Chonmaitree T. A single intramuscular dose of ceftriaxone changes nasopharyngeal bacterial flora in children with acute otitis media. *Acta Paediatr.* 2000 ; 89 (11) : 1316-21.
 - 16) Toltzis P, Dul M, O' Riordan MA, Toltzis H, Blumer JL. Comparative effects of single-dose ceftriaxone versus three oral antibiotic regimens on stool colonization by resistant bacilli in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 ; 26 : 25-30.
 - 17) Wang CY, Lu CY, Hsieh YC, Lee CY, Huang LM. Intramuscular ceftriaxone in comparison with oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute otitis media in infants and children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004 ; 37 : 57-62.
 - 18) Oguz F, Unuvar E, Suoglu Y, Erdamar B, Dundar G, Katircioglu S, Sidal M. Etiology of acute

- otitis media in childhood and evaluation of two different protocols of antibiotic therapy : 10 days cefaclor vs. 3 days azithromycin. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003 ; 67 (1) : 43-51.
- 19) Catania S, Gallo A. Clinical efficacy and tolerability of short course therapy with cefaclor compared with long-term therapy for treatment of acute otitis media in children. *Infez Med.* 2004 ; 12 : 259-65.
 - 20) Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG, Chew P, Lau J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2001 ; 48 (5) : 677-89.
 - 21) Hoberman A, Dagan R, Leibovitz E, Rosenblut A, Johnson CE, Huff A, Bandekar R, Wynne B. Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children. *Pediatric Infect Dis J.* 2005 ; 24 (6) : 525-32.
 - 22) Guven M, Bulut Y, Sezer T, Aladag I, Eyibilen A, Etikan I. Bacterial etiology of acute otitis media and clinical efficacy of amoxicillin-clavulanate versus azithromycin. *Int J Pediatr Otolaryngol.* 2006 ; 70 : 915-23.
 - 23) Arguedas A, Emparanza P, Schwartz RH, Soley C, Guevara S, de Caprariis. A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatric Infect Dis J.* 2005 ; 24 : 153-61.
 - 24) Cohen R. Clinical efficacy of cefpodoxime in respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother.* 2002 ; 50 (Suppl) : 23-7.
 - 25) Fulton B, Perry CM. Cefpodoxime proxetil : a review of its use in the management of bacterial infections in paediatric patients. *Paediatr Drugs.* 2001 ; 3 (2) : 137-58.
 - 26) Block SL, McCarty JM, Hedrick JA, Nemeth MA, Keyserling CH, Tack KJ ; Cefdinir Otitis Media Study Group. Comparative safety and efficacy of cefdinir vs amoxicillin/clavulanate for treatment of suppurative acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 (a) ; 19 (12 Suppl) : S159-65.
 - 27) Block SL, Hedrick JA, Kratzer J, Nemeth MA, Tack KJ. Five-day twice daily cefdinir therapy for acute otitis media : microbiologic and clinical efficacy. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 (b) ; 19 (12 Suppl) : S153-8.
 - 28) Block SL, Kratzer J, Nemeth MA, Tack KJ. Five-day cefdinir course vs. ten-day cefprozil course for treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 (c) ; 19 (12 Suppl) : S147-52.
 - 29) Adler M, McDonald PJ, Trostmann U, Keyserling C, Tack K. Cefdinir vs. amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of suppurative acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 ; 19 (12 Suppl) : S166-70.
 - 30) Klein JO, McCracken GH Jr. Summary : role of a new oral cephalosporin, cefdinir, for therapy of infections of infants and children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 ; 19 (12 Suppl) : S181-3.
 - 31) Block SL, Schmier JK, Notario GF, Akinlade BK, Busman TA, Mackinnon GE 3rd, Halpern MT, Nilius AM. Efficacy, tolerability, and parent reported outcomes for cefdinir vs. high-dose amoxicillin/clavulanate oral suspension for acute otitis media in young children. *Curr Med Res Opin.* 2006 ; 22 : 1839-47.
 - 32) Hedrick JA, Sher LD, Schwartz RH, Pierce P. Cefprozil versus high-dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media. *Clin Ther.* 2001 ; 23 (2) : 193-204.
 - 33) Saez-Llorens X, Rodriguez A, Arguedas A, Hamed KA, Yang J, Pierce P, Echols R. Randomized, investigator-blinded, multicenter study of gatifloxacin versus amoxicillin/clavulanate

- treatment of recurrent and nonresponsive otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 ; 24 : 293-300.
- 34) Sher L, Arguedas A, Husseman M, Pichichero M, Hamed KA, Biswas D, Pierce P, Echols R. Randomized, investigator-blinded, multicenter, comparative study of gatifloxacin versus amoxicillin/clavulanate in recurrent otitis media and acute otitis media treatment failure in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 ; 24 (4) : 301-8.
 - 35) 小林武弘, 馬場駿吉, 鈴木賢二, 島田純一郎, 征矢野薫, 稲垣光昭, 伊藤晴夫. 耳鼻咽喉科領域における T-3262 の基礎的ならびに臨床的検討. *CHEMOTHERAPY.* 1988 ; 36 : 1296-1302.
 - 36) 鈴木賢二, 飯野ゆき子, 工藤典代, 泰治秀信, 砂川慶介. Tosufloxacin 細粒 15% の小児急性化膿性中耳炎を対象とした非盲検非対照臨床試験. *日化療会誌.* 2010 ; 58 (Suppl 2) : 50-68.
 - 37) 馬場駿吉, 笠原 浩, 森田 順, 相澤一雅, 砂川慶介. Tebipenem pivoxil の組織および耳漏移行性. *Jpn J Antibiotics.* 2009 ; 62 : 127-35.
 - 38) 馬場駿吉, 鈴木賢二, 戸塚恭一, 堀 誠治, 生方公子, 砂川慶介. Tebipenem pivoxil 細粒の小児急性中耳炎および急性副鼻腔炎を対象とした非盲検非対照臨床試験 (第Ⅲ相試験). *日化療会誌.* 2009 ; 57 (Suppl 1) : 151-66.
 - 39) 鈴木賢二, 馬場駿吉, 戸塚恭一, 堀 誠治, 生方公子, 中島光好, 砂川慶介. Tebipenem pivoxil 細粒の小児急性中耳炎に対する cefditoren pivoxil 高用量対照ランダム化二重盲検比較臨床試験 (第Ⅲ相試験). *日化療会誌.* 2009 ; 57 (Suppl 1) : 167-85.
 - 40) 山中 昇, 保富宗城, 戸川彰久, 竹井 慎, 河野正充. 急性中耳炎に対する Tebipenem pivoxil の有用性—スコアリング・システムを用いた重症度評価とその臨床効果. *耳鼻臨床.* 2010 ; 103 : 77-84.
 - 41) 岸井こずゑ, 千葉菜穂子, 諸角美由紀, 濱野恵子 (長谷川), 生方公子. Tebipenem pivoxil の小児臨床試験におけるインフルエンザ菌の PCR 法による耐性遺伝子解析と抗菌薬感受性. *日化療会誌.* 2009 ; 57 (Suppl 1) : 67-75.
 - 42) 生方公子, 諸角美由紀, 千葉菜穂子, 濱野恵子 (長谷川). Tebipenem pivoxil の小児臨床第Ⅲ相試験における real-time PCR 法による急性中耳炎の原因微生物の検索. *日化療会誌.* 2009 ; 57 (Suppl 1) : 49-57.
 - 43) 山中 昇, 杉田麟也, 宇野芳史, 松原茂規, 林 泰弘, 澤田正一. 小児急性中耳炎に対する Tosufloxacin 細粒 15% の有効性の検討. *耳鼻臨床.* 2012 (a) ; 105 (4) : 381-92.
 - 44) 山中 昇, 末武光子, 富山道夫, 杉田麟也, 松原茂規, 澤田正一, 宇野芳史, 兼定啓子, 内園明裕. 反復・遷延例を含む小児急性中耳炎に対する経口カルバペネム系抗菌薬 TBPM-PI の有効性評価. *耳鼻臨床.* 2012 (b) ; 105 (7) : 687-98.

CQ21-4: 抗菌薬の投与期間はどのくらいが適切か

推奨	中等症、重症例において、5日間投与するが、3～4日目に病態の推移を観察することを推奨する。 (推奨度 A)
	推奨度の判定に用いた報告：Ovetchkine et al. 2003 (レベル I a) ， Kozyrskyj et al. 2000 (レベル I a) ，Bezakova et al. 2009 (レベル I b) ， Gulani et al. 2010 (レベル I a) ，Hoberman et al. 2011 (レベル I a) ， Tahtinen et al. 2011 (レベル I b)

【背景】

抗菌薬の投与期間は、5、7日間、あるいは10日間投与されることが多いが、起炎菌、投与された抗菌薬の効果に応じた投与期間が推奨される。

【解説】

Pichichero らは、急性中耳炎に対する抗菌薬の5、7、10日投与の前向き観察研究で、1カ月以内に急性中耳炎を生じた症例でかつ1回以上のエピソードのある例は、10日投与で治癒、改善の割合が高い傾向を認めたが、5、7、10日投与において抗菌薬、使用期間、年齢別のいずれでも有意差を認めていない (Pichichero et al. 2001)。一方、7編のランダム化比較試験のメタアナリシスで、2歳未満、保育園児、鼓膜穿孔例では投与期間は長いほうがよく、2歳以上では抗菌薬先行投与例や反復性中耳炎例でも短期間が望ましいと報告されている (Ovetchkine et al. 2003)。Kozyrskyj らは、32編のランダム化比較試験のメタアナリシスで、7日未満の抗菌薬投与と7日以上 (8～19日) を比較し、合併症のない急性中耳炎には5日以内でよいとしている (Kozyrskyj et al. 2000)。Leibovitz らは、急性中耳炎の治療無効例に CTRX 50mg/kg/日の筋注1回投与と3日投与を比較して、3日投与のほうが有意に有効で、特に PISP, PRSP に有効としているが (Leibovitz et al. 2000)、本邦での CTRX 筋注投与は認められていない。Pichicero は、CXM-AX 5日投与と10日投与では臨床効果に差はなく、短期間投与が服薬コンプライアンスを高めて有用と結論しているが (Pichicero 2000)、CXM-AX は本邦の起炎菌を考慮すると選択肢とはならない。Roos らは、多施設共同一重盲検ランダム化比較試験で、反復性中耳炎を対象として、ceftibuten (CETB) 9mg/kg/日の5日投与と10日投与を行い、再発率を検討して、短期的には10日投与により再発率が有意に減少したと報告している (Roos et al. 2000)。当初、抗菌薬を投与しなかった例における抗菌薬の投与期間についての前向き観察研究では、2歳以上の急性中耳炎症例で5日間の投与が推奨されている (Manarey et al. 2002)。

Bezakova らは、ランダム化比較試験で AMPC 40mg/kg 群とプラセボ群の3日間投与後の長期経過をアンケート調査で比較し、急性中耳炎の再発率は両群で差がなかったと報告している (Bezakova et al. 2009)。また Gulani らは、35編のランダム化比較試験を検討したシステマティックレビューで、抗菌薬4日未満 (短期) 投与群と4日以上投与群で比較し、短時間作用型 (short-acting) の経口抗菌薬では、短期投与群で治療不成功 (treatment failure) のリスクが増加するとの結果を得た (Gulani et al. 2010)。これらの結果からは少なくとも4日以上の抗菌薬投与期間が推奨される。

また Tahtinen らは、CVA/AMPC とプラセボ7日間投与のランダム化比較試験で、治療不成功

(treatment failure)の率には3日目から両群に有意差を認め(Tahtinen et al. 2011), Hobermanらも同じくCVA/AMPCとプラセボの10日間投与のランダム化比較試験で、投与後4, 5日目で臨床的不成功 (clinical failure) の率に有意差 (4%と 23%, $p < 0.001$) がみられたと報告した (Hoberman et al. 2011)。これらのことから、抗菌薬の臨床効果の発現は早ければ投与後3日目にみられることが示唆され、投与後3日での効果の評価が推奨される。2013年に改訂された米国の急性中耳炎診療ガイドラインでは、抗菌薬の投与期間は2歳未満あるいは重症例には10日間投与が推奨され、2~5歳の中等症以下の例には7日間、6歳以上の中等症以下の例には5~7日間の投与で十分であるとされている。また、抗菌薬の初回治療後2~3日で症状の悪化がないかどうか再評価することが推奨されている (Lieberthal et al. 2013)。

【参考文献】

- 1) Ovetchkine P, Cohen R. Shortened course of antibacterial therapy for acute otitis media. *Paediatr Drugs*. 2003 ; 5 (2) : 133-40.
- 2) Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE, Wincott JL, Sitar DS, Klassen TP, Moffatt ME. Short course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000 ; (2) : CD001095.
- 3) Bezakova N, Damoiseaux RA, Hoes AW, Schilder AG, Rovers MM. Recurrence up to 3.5 years antibiotic treatment of acute otitis media in very young Dutch children : survey of trial participants. *BMJ*. 2009 ; 339 : b2525.
- 4) Gulani A, Sachdev HP, Qazi SA. Efficacy of short course (< 4 days) of antibiotics for treatment of acute otitis media in children : a systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatrics*. 2010 ; 47 : 74-87.
- 5) Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Shaikh N, Wald ER, Kearney DH, Colborn DK, Kurs-Lasky M, Bhatnagar S, Haralam MA, Zoffel LM, Jenkins C, Pope MA, Balentine TL, Barbadora KA. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. *New Engl J Med*. 2011 ; 13 : 105-15.
- 6) Tahtinen PA, Laine MK, Huovinen P, Ruuskanen O, Ruohola A. A placebo- controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *New Engl J Med*. 2011 ; 13 : 116-26.
- 7) Pichichero ME, Marsocci SM, Murphy ML, Hoeger W, Francis AB, Green JL. A prospective observational study of 5-, 7-, and 10-day antibiotic treatment for acute otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 ; 124 (4) : 381-7.
- 8) Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S, Press J, Leiberman A, Dagan R. Bacteriologic and clinical efficacy of one day vs. three day intramuscular ceftriaxone for treatment of nonresponsive acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 ; 19 (11) : 1040-5.
- 9) Pichicero M. Short courses of antibiotic in acute otitis media and sinusitis infections. *J Int Med Res*. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 25A-36A.
- 10) Roos K, Larsson P. Efficacy of ceftibuten in 5 versus 10 days treatment of recurrent acute otitis media in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000 ; 55 (2) : 109-15.
- 11) Manarey CR, Westerberg BD, Marion SA. Clinical decision analysis in the treatment of acute otitis media in a child over 2 years of age. *J Otolaryngol*. 2002 ; 31 (1) : 23-30.
- 12) Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunkel DE. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013 ; 131 : e964-99.

CQ21-5: 鼓膜切開はどのような症例に適応となるか

推奨 急性中耳炎の重症度に応じて選択肢とする。(推奨度 I)

【背景】

急性中耳炎は、中耳の炎症と貯留液が病態であり、鼓膜切開による排膿、排液は病巣の治癒促進に有効である。しかし、鼓膜切開が急性中耳炎を有意に治癒促進するという報告は少ないのが現状である。

【解説】

鼓膜切開が有効であった報告は、抗菌薬 48 時間投与後にも感染徴候ありの症例に鼓膜切開を行い、切開 48 時間後に全例改善したという後ろ向き観察研究がある (Babin et al. 2003)。保富らは、著者らの経験から重症度に応じて鼓膜切開が必要となると論じている (保富ら 2002)。Nomura らは、症例対照研究において鼓膜切開は滲出性中耳炎の移行を有意に減少させるが、急性中耳炎の早期再発と反復性中耳炎の予防には効果なしと報告している (Nomura et al. 2005)。一方、ランダム化比較試験で、重症例に鼓膜切開、抗菌薬投与、鼓膜切開と抗菌薬投与の 3 群を比較した検討では、抗菌薬投与に鼓膜切開を加えても、有意な臨床効果は得られていない (van Buchem et al. 1985)。Kaleida らは、重症例のランダム化比較試験で、AMPC、AMPC と鼓膜切開、placebo と鼓膜切開 (2 歳以上) の群で成績を比較し、2 歳以上の重症例群では、鼓膜切開と placebo で治療した群は、他の群より有意に成績不良であると報告している (Kaleida et al. 1991)。この検討からは、鼓膜切開のみは有効な治療とならないという結論は導かれるが、鼓膜切開が無効という成績ではない。2009 年に公表されたカナダ (Canadian Paediatric Society) の診療ガイドラインでは、2 次治療の不成功例ならびに β -ラクタム系薬にアレルギー反応がある例の 1 次治療不成功例に限って、鼓膜穿刺を目的に耳鼻咽喉科医への紹介を推奨している (Forgie et al. 2009)。

しかし、鼓膜切開に関するエビデンスのほとんどが、薬剤耐性菌が問題とならない時期あるいは地域で得られたものであり、PRSP や BLNAR による難治性、遷延性中耳炎は検討症例にほとんど含まれていないと考えられる。山中らは、急性中耳炎重症例において抗菌薬投与および鼓膜切開を行った群と抗菌薬のみによる治療を行った群を比較して、2 週間後の鼓膜スコアは、鼓膜切開を加えた群が抗菌薬のみによる治療群に比べて、有意に改善したことを報告している (山中ら 2006)。

また、宇野らによると、重症度分類で重症例および臨床症状のうちの耳痛スコアの高度の症例、発熱を認めた症例、鼓膜所見のうちの発赤、膨隆を認めた症例および耳漏を認めなかった症例においては、鼓膜切開を施行した症例のほうが鼓膜切開を施行しなかった症例に比べ早期の改善を認めたとしている (宇野 2008)。また、最終的な治療成績には両方で差を認めないものの、早期の改善率では鼓膜切開を施行した症例のほうが勝ると同時に、再燃・再発を認めた症例では、重症度分類において重症例では鼓膜切開術を施行した症例のほうが有意に少ないと報告している。

【参考文献】

- 1) Babin E, Lemarchand V, Moreau S, Goulet de Rugy M, Valdazo A, Bequignon A. Failure of antibiotic therapy in acute otitis media. *J Laryngol Otol.* 2003 ; 117 (3) : 173-6.
- 2) 保富宗城, 山中 昇. 薬剤耐性菌による難治性中耳炎の治療選択. *ENTONI.* 2002 ; 15 : 15-22.
- 3) Nomura Y, Ishibashi T, Yano J, Ichikawa T, Shinogami M, Monobe H, Hirai R, Kaga K. Effect of myringotomy on prognosis in pediatric acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005 ; 69 : 61-4.
- 4) van Buchem FL, Peeters MF, van't Hof MA. Acute otitis media : a new treatment strategy. *BMJ.* 1985 ; 290 : 1033-7.
- 5) Kaleida PH, Casselbrant ML, Rockette HE, Paradise JL, Bluestone CD, Blatter MM, Reisinger KS, Wald ER, Supance JS. Amoxicillin or myringotomy or both for acute otitis media : Results of a randomized clinical trial. *Pediatrics.* 1991 ; 87 : 466-74.
- 6) Forgie S, Zhanel G, Robinson J. Management of acute otitis media. *Paediatr Child Health.* 2009 ; 14 (7) : 457-64.
- 7) 山中 昇, 保富宗城. TOF-27 鼓膜切開と抗菌薬による治療は効果に差がない？小児中耳炎のマネジメント (山中 昇, 保富宗城著), 大阪, 医薬ジャーナル社, 2006, pp73-6.
- 8) 宇野芳史. 小児急性中耳炎に対する鼓膜切開術の現況とその有効性について. *小児耳鼻.* 2008 ; 29 (3) : 226-35.

CQ21-6: 点耳薬はどのような症例に適応となるか

推奨	鼓膜換気チューブ留置などで中耳内に点耳薬が十分投与・到達可能な症例に感受性を考慮して使用する。(推奨度 A)
	推奨度の判定に用いた報告 : Dohar et al. 2006 (レベル I b), Schmelzle et al. 2008 (レベル I a)

【背景】

点耳により中耳内に高濃度の抗菌薬投与が可能となり、症例を選択して適応となる。

【解説】

急性中耳炎で鼓膜換気チューブが留置され耳漏のある例に ciprofloxacin (CPFX 0.3%) /dexamethasone (0.1%) を 4 滴, 1 日 2 回, 7 日間点耳と, 経口の AMPC/CVA (600mg/42.9mg) を 1 日 2 回, 10 日間投与の比較の報告では, 点耳により有意に短い治癒が得られ, 点耳は, 鼓膜換気チューブ留置中の耳漏の早期停止に有効と報告されている (Dohar et al. 2006)。点耳薬の種類では, CPFX/dexamethasone と ofloxacin (OFLX) のランダム化比較試験で, CPFX/dexamethasone が有意に優れていると報告されている (Roland et al. 2004)。Schmelzle らも, 鼓膜換気チューブ留置中の小児急性中耳炎症例への抗菌薬投与の有効性を, レベル I のエビデンスのあるランダム化比較試験を対象に検討し, 鼓膜換気チューブ留置中の急性中耳炎には, コルチコステロイド含有の有無にかかわらず, fluoroquinolone (フルオロキノロン) 局所投与により耳漏持続期間が短縮し, 治療の選択肢となると報告している (Schmelzle et al. 2008)。

※付記

鎮痛を目的とした点耳の試みでは, 2% lignocaine 局所投与が, 二重盲検ランダム化比較試験で, 点耳 10, 30 分後に点耳前の痛みの 50% を有意に軽減させると 2008 年に報告された (Bolt et al. 2008)。

【参考文献】

- 1) Dohar J, Giles W, Roland P, Bikhazi N, Carroll S, Moe R, Reese B, Dupre S, Wall M, Stroman D, McLean C, Crenshaw K. Topical ciprofloxacin/dexamethasone superior to oral amoxicillin/clavulanic acid in acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes. *Pediatrics*. 2006 ; 118 : e561-9.
- 2) Schmelzle J, Birtwhistle RV, Tan AK. Acute otitis media in children with tympanostomy tubes. *Can Fam Physician*. 2008 ; 54 : 1123-7.
- 3) Roland PS, Dohar JE, Lanier BJ, Hekkenburg R, Lane EM, Conroy PJ, Wall GM, Dupre SJ, Potts SL ; CIPRODEX AOMT Study Group. Topical ciprofloxacin/dexamethasone otic suspension is superior to ofloxacin otic solution in the treatment of granulation tissue in children with acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 ; 130 : 736-41.
- 4) Bolt P, Barnett P, Babl FE, Sharwood LN. Topical lignocaine for pain relief in acute otitis media : results of a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Arch Dis Child*. 2008 ; 93 (1) : 40-4.

CQ21-7: 治療上注意すべき点, 抗菌薬, 鎮痛薬以外に用いる薬剤, 治療法について

推 奨	低年齢, 保育園児は重症化しやすいので治療上注意が必要である。(推奨度 A) 鼻疾患を合併している例では, 鼻治療も合わせて行うことが選択肢となる。(推奨度 I)
	推奨度の判定に用いた報告: Ovetchkine et al. 2003 (レベル I a), Montanari 2010 (レベル II a)

【背景】

重症化する傾向のある急性中耳炎の背景をよく把握し, 上気道炎の一つの病態として急性中耳炎を理解する必要がある。

【解説】

Flynn らは, 13 編のランダム化比較試験のメタアナリシスで, 抗ヒスタミン薬あるいは消炎薬と placebo の比較, さらに抗ヒスタミン薬と消炎薬両者の投与と placebo を比較して, 抗ヒスタミン薬ならびに消炎薬には有意な効果はみられないとしている (Flynn et al. 2002)。さらに Flynn らは, 15 編のランダム化比較試験のメタアナリシスで, 充血緩和薬と抗ヒスタミン薬の両者投与が急性中耳炎に有効かを検証して有効性を認めず, 充血緩和薬の投与は推奨できず, 抗ヒスタミン薬の標準投与も推奨していない (Flynn et al. 2007)。低年齢の 2 歳未満は, 反復性中耳炎ならびに急性中耳炎後の中耳貯留液の持続の危険因子となる (木林ら 2006, Damoiseaux et al. 2006)。Hotomi らは, 急性中耳炎の重症例は低年齢, 男児に多いが, 集団保育との関連は認めなかった (Hotomi et al. 2005, 2004)。一方, Ovetchkine らは, 2 歳以下, 鼓膜穿孔例に加えて保育園児は重症化しやすいとしている (Ovetchkine et al. 2003)。Glasziou らの 7 編のランダム化比較試験のメタアナリシスで, 軽症の急性中耳炎では抗菌薬は不要としているが, 乳様突起炎を起こしやすい集団にとっては, 抗菌薬の投与が有用と報告している (Glasziou et al. 2000)。

おしゃぶりの常用が, ランダム化比較試験で, 急性中耳炎および呼吸器感染の危険因子となると報告されているが (Niemela et al. 2000), 反復性中耳炎のリスクでもある (Lubianca Neto et al. 2006)。

鼻処置が急性中耳炎の治癒に有意であるか否かの検討は十分にはなされていない。伊藤らは, 急性中耳炎症例で鼻処置により鼻咽腔の細菌叢がどのように推移するかを前向き観察研究において検討し, 鼻処置を行うと鼻咽腔の細菌除菌率は PRSP で 57%, BLNAR で 60%と報告している (伊藤ら 2002)。入間田らは, 2 週間抗菌薬を用いず, 鼻洗浄で鼻汁, 鼻汁検出菌の推移を前向き観察研究で検討し, 鼻汁の量は 55%が正常化, 後鼻漏は 71%が正常化, 肺炎球菌の 80%, インフルエンザ菌の 60%の株で菌量が減少または消失したと報告している (入間田ら 1999)。エビデンスとして十分ではないが, 鼻処置により鼻咽腔の細菌叢を健全化し耳管機能の改善をはかることは, 急性中耳炎の治療に有益と推定される。従来, 鼻治療について言及する診療ガイドラインは本邦のもののみであったが, 近年, イタリアの診療ガイドラインにおいても鼻洗浄による鼻汁の除去が推奨されており (Marchisio et al. 2010), 鼻治療は重要な治療の一つであると国外でも認識されていると推測される。また, 鼻吸引器を使った鼻処置 (Narhinel 法) の前向き比較試験では, 急性副鼻腔炎, 急性中耳炎の予防に有効との報告がある (Montanari 2010)。

【参考文献】

- 1) Ovetchkine P, Cohen R. Shortened course of antibacterial therapy for acute otitis media. *Paediatr Drugs*. 2003 ; 5 (2) : 133-40.
- 2) Montanari G. Observation study on the performance of the Narhinel method (nasal aspirator and physiological saline solution) versus physiological saline solution in the prevention of recurrences of viral rhinitis and associated complications of the upper respiratory tract infections (URTI) , with a special focus on acute rhinosinusitis and acute otitis of the middle ear. *Minerva Pediatrica*. 2010 ; 62 : 9-16, 17-21.
- 3) Flynn CA, Griffin G, Tudiver F. Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002 ; (1) : CD001727.
- 4) Flynn CA, Griffin GH, Schultz JK. Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 ; (2) : CD001727.
- 5) 木林並樹, 福島邦博, 假谷 伸, 片岡祐子, 西崎和則. 市中病院における急性中耳炎の動向. *日耳鼻感染誌*. 2006 ; 24 : 83-6.
- 6) Damoiseaux RA, Rovers MM, Van Balen FA, Hoes AW, de Melker RA. Long-term prognosis of acute otitis media in infancy : determinants of recurrent acute otitis media and persistent middle ear effusion. *Fam Pract*. 2006 ; 23 : 40-5.
- 7) Hotomi M, Yamanaka N, Samukawa T, Suzumot M, Sakai A, Shimada J, Ikeda Y, Faden H. Treatment and outcome of severe and non-severe acute otitis media. *Eur J Pediatr*. 2005 ; 164 : 3-8.
- 8) Hotomi M, Yamanaka N, Shimada J, Ikeda Y, Faden H. Factors associated with clinical outcome in acute otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004 ; 113 : 846-52.
- 9) Glasziou PP, Del Mar CB, Hayem M, Sanders SL. Update of : *Cochrane Database Syst Rev*. 2000 ; (2) : CD000219. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000 ; (4) : CD000219.
- 10) Niemela M, Pihakari O, Pokka T, Uhari M. Pacifier as a risk factor for acute otitis media : A randomized, controlled trial of parental counseling. *Pediatrics*. 2000 ; 106 (3) : 483-8.
- 11) Lubianca Neto JF, Hemb L, Silva DB. Systematic literature review of modifiable risk factors for recurrent acute otitis media in childhood. *J Pediatr (Rio J)* . 2006 ; 82 : 87-96.
- 12) 伊藤真人, 白井明子, 吉崎智一, 西村俊郎, 三輪高喜, 古川 侃. 耳鼻咽喉科処置—鼻咽腔処置の有用性. *耳鼻臨床*. 2002 ; 95 : 145-51.
- 13) 入間田美保子, 末武光子, 高柳玲子, 遠藤広子. 乳幼児副鼻腔疾患に対する簡易鼻洗浄療法の有効性. *日鼻誌*. 1999 ; 38 : 230-4.
- 14) Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, Doria M, Felisati G, Longhi R, Novelli A, Speciale A, Mansi N, Principi N. Acute otitis media : From diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 ; 74 (11) : 1209-16.

CQ21-8: 反復性中耳炎に対して漢方補剤は有効か

推 奨	漢方補剤のなかでも十全大補湯は免疫賦活・栄養状態改善などの効果があるため推奨する。 (推奨度 B)
	推奨度の判定に用いた報告 : Maruyama et al. 2008 (レベル II b) , 吉崎ら 2012 (レベル II a)

【背景】

反復性中耳炎は 2 歳未満の免疫能の低い乳幼児に高頻度に認められ、このような乳幼児に免疫賦活・栄養状態改善作用のある漢方的一种である十全大補湯の有効性が報告されている。

【解説】

基本的な生命機能を維持する体力が低下して起こる種々の状態に対し、漢方では足りないものを補う治療法、すなわち補剤の投与が行われる。これにより身体の恒常性を回復させる。代表的な補剤としては、十全大補湯と補中益気湯がある。補剤に関する基礎的・臨床的研究が多く報告されており、宿主の免疫賦活作用と生体防御機能の向上、感染症に対する有効性が証明されつつある。臨床的にはライノウイルス感染抑制効果、COPD 患者における感冒罹患回数の減少と体重増加、MRSA 感染防御効果、カンジダ感染症に対する有用性が報告されている。さらに乳幼児の肛門周囲膿瘍・痔瘻に有効であり、標準的治療法の一つとなりつつある。基礎的研究においては、食細胞の貪食活性の亢進、サイトカイン産生の調整、NK 細胞活性の増強作用が知られており、各種免疫賦活作用や、栄養状態改善などの効果がある。

Maruyama らは、反復性中耳炎の乳幼児に十全大補湯を 3 カ月間投与し、急性中耳炎罹患頻度の減少、発熱期間および抗菌薬投与期間の減少、救急外来受診の減少が得られ、その有効率を 95.2%と報告した (Maruyama et al. 2008)。この報告を受けて多施設共同非盲検ランダム化比較試験が施行された結果、十全大補湯の投与により急性中耳炎の罹患頻度の減少、鼻風邪罹患頻度の減少、抗菌薬使用量の減少がみられた (吉崎 2012)。また、反復性中耳炎のなかでも、特に①頻回に急性中耳炎を繰り返す重症例、②2 歳未満児、③集団保育通園児、④家庭内受動喫煙曝露児などのハイリスク群において、有効性がより高いという結果であった。

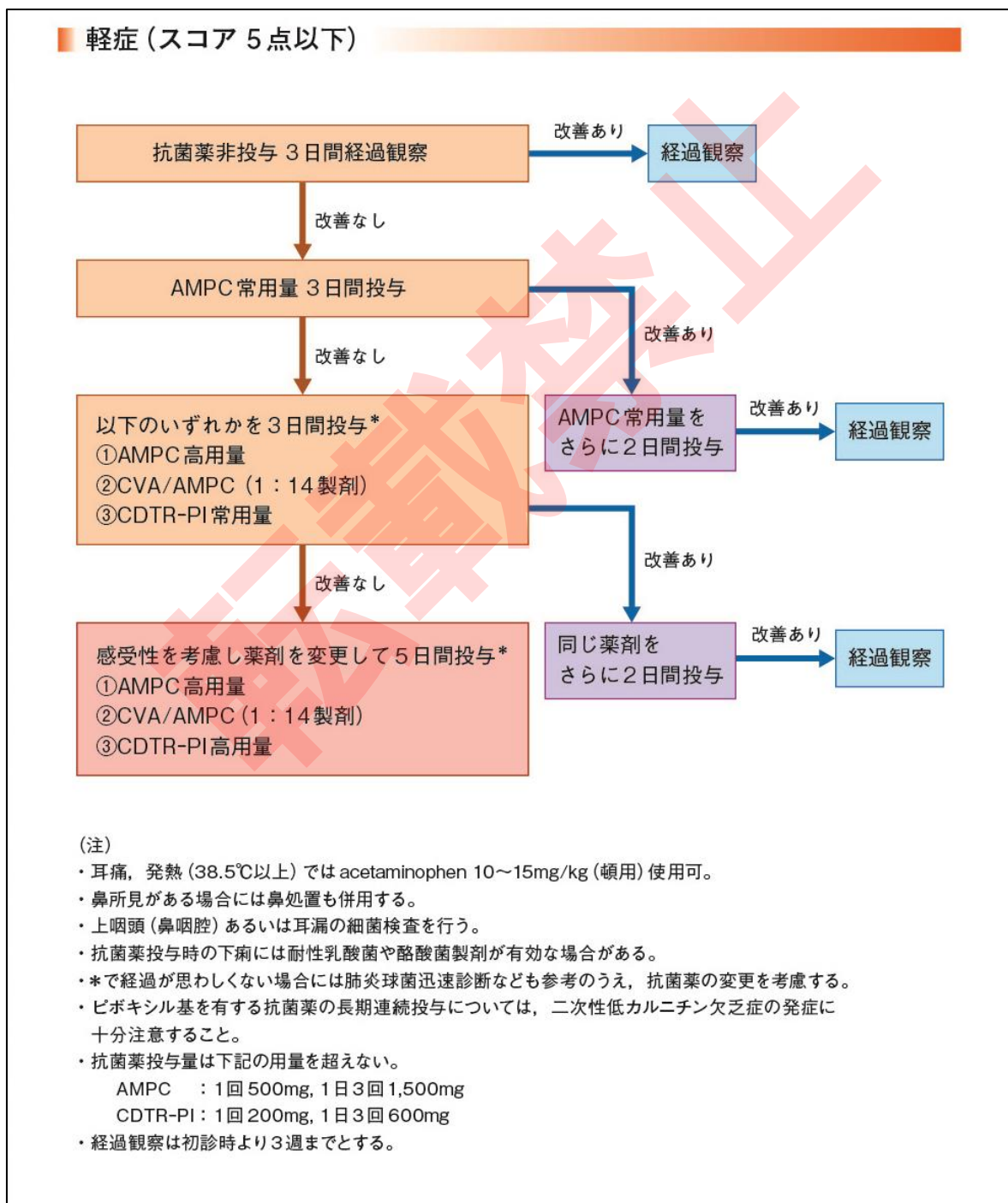
ただし、十全大補湯の保険診療上の適応症は「病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血」となっており、現段階 (2013 年 5 月時点) では中耳炎は適応症に含まれていない。

【参考文献】

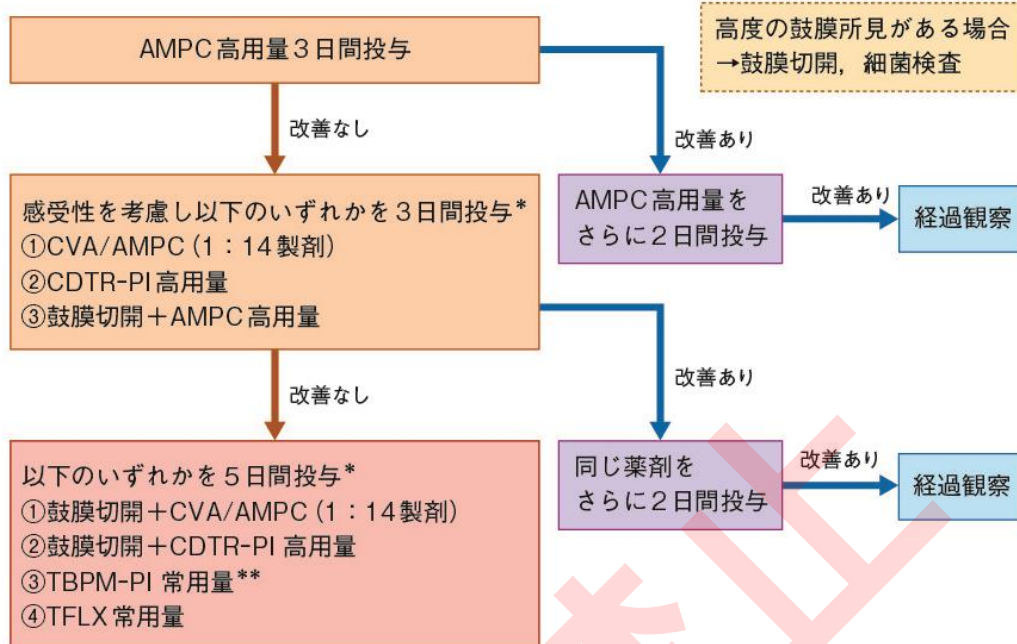
- 1) Maruyama Y, Hoshida S, Furukawa M, Ito M. Effects of Japanese herbal medicine, Juzen-taiho-to, in otitis-prone children-a preliminary study. Acta Otolaryngol. 2009; 129: 14-8.
- 2) 吉崎智一. 小児反復性中耳炎に対する十全大補湯の有用性に関する多施設共同非盲検ランダム化比較試験 (H21-臨床研究一般-007) に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金・医療技術実用化総合研究事業. 平成 21 年度～23 年度総合研究報告書. 2012.

21-9: 小児急性中耳炎症例の治療アルゴリズム

以下の図はエビデンスのレビューの結果と、本ガイドライン作成委員会のエキスパートオピニオンを組み合わせ作成した一般的なケースで推奨される方法を示しているものであり、実地臨床ではそれぞれ固有の状況を考慮して治療にあたる必要がある。この軽症、中等症、重症の各々の治療アルゴリズムで、3次治療においても軽快しない例は難治例とする。難治例の診療については、本ガイドラインでは対象としていない。



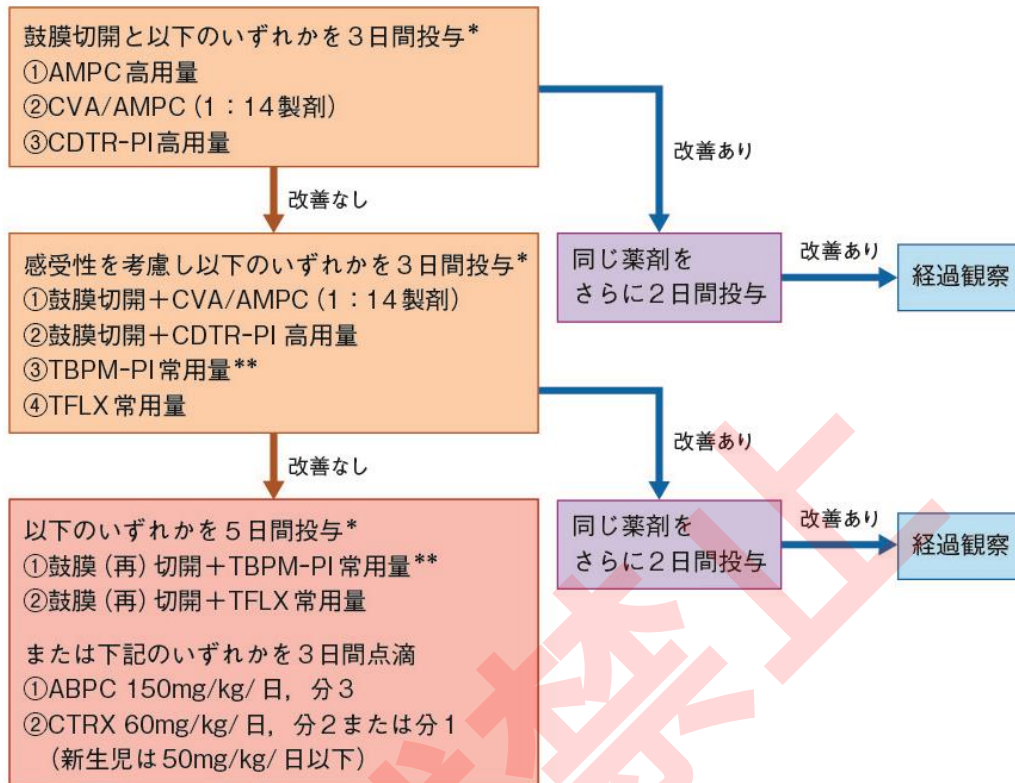
中等症 (スコア 6～11点)



(注)

- ・耳痛, 発熱 (38.5℃以上) では acetaminophen 10~15mg/kg (頓用) 使用可。
- ・鼻所見がある場合には鼻処置も併用する。
- ・上咽頭 (鼻咽腔) あるいは耳漏の細菌検査を行う。
- ・抗菌薬投与時の下痢には耐性乳酸菌や酪酸菌製剤が有効な場合がある。
- ・*で経過が思わしくない場合には肺炎球菌迅速診断なども参考のうえ, 抗菌薬の変更を考慮する。
- ・ピボキシル基を有する抗菌薬の長期連続投与については, 二次性低カルニチン欠乏症の発症に十分注意すること。
- ・** 保険診療上の投与期間は7日間である。
- ・抗菌薬投与量は下記の用量を超えない。
 - AMPC : 1回 500mg, 1日 3回 1,500mg
 - CDTR-PI : 1回 200mg, 1日 3回 600mg
 - TBPM-PI : 1回 300mg, 1日 600mg
 - TFLX : 1回 180mg, 1日 360mg
- ・経過観察は初診時より3週までとする。

重症 (スコア 12点以上)



(注)

- ・耳痛, 発熱 (38.5℃以上) では acetaminophen 10~15mg/kg (頓用) 使用可。
- ・鼻所見がある場合には鼻処置も併用する。
- ・上咽頭 (鼻咽腔) あるいは耳漏の細菌検査を行う。
- ・抗菌薬投与時の下痢には耐性乳酸菌や酪酸菌製剤が有効な場合がある。
- ・*で経過が思わしくない場合には肺炎球菌迅速診断なども参考のうえ, 抗菌薬の変更を考慮する。
- ・ピボキシル基を有する抗菌薬の長期連続投与については, 二次性低カルニチン欠乏症の発症に十分注意すること。
- ・**保険診療上の投与期間は7日間である。
- ・抗菌薬投与量は下記の用量を超えない。
 AMPC : 1回 500mg, 1日3回 1,500mg
 CDTR-PI : 1回 200mg, 1日3回 600mg
 TBPM-PI : 1回 300mg, 1日 600mg
 TFLX : 1回 180mg, 1日 360mg
- ・経過観察は初診時より3週までとする。

【参考文献】

- 1) Seki H, Shiohara M, Matsumura T, Miyagawa N, Tanaka M, Komiyama A, Kurata S. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by *Clostridium butyricum* MIYAIRI. *Pediatr Int.* 2003 ; 45 : 86-90.
- 2) Shimbo I, Yamaguchi T, Odaka T, Nakajima K, Koide A, Koyama H, Saisho H. Effect of *Clostridium butyricum* on fecal flora in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol.* 2005 ; 11 : 7520-4.
- 3) Imase K, Takahashi M, Tanaka A, Tokunaga K, Sugano H, Tanaka M, Ishida H, Kamiya S, Takahashi S. Efficacy of *Clostridium butyricum* preparation concomitantly with *Helicobacter pylori* eradication therapy in relation to changes in the intestinal microbiota. *Microbiol Immunol.* 2008 ; 52 (3) : 156-61.
- 4) 干倉 晋, 滝 芳樹, 井上賢治, 宮川恭一. 抗生物質投与時の下痢に対する活性酪酸菌製剤 (ミヤ BM) の予防効果. *小児科臨床.* 1988 ; 41 (10) : 2409-14.
- 5) McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 2006 ; 101 (4) : 812-22.
- 6) 伊藤 進, 吉川徳茂, 板橋家頭夫, 岩田 敏, 宇理須厚雄, 大浦敏博, 大塚頌子, 河田 興, 佐地 勉, 佐藤淳子, 中川雅生, 中村秀文, 牧本 敦, 森 雅亮, 日本小児科学会薬事委員会. ピボキシル基含有抗菌薬投与による二次性カルニチン欠乏症への注意喚起. *小児科学会誌.* 2012 ; 116 (4) : 804-6.

Abstract Table

本改訂版では Abstract Table は紙面の関係で掲載せず, 一般社団法人日本耳科学会ホームページに掲載した (<http://www.otology.gr.jp/>)。

転載禁止

小児急性中耳炎診療ガイドライン 2013年版

2006年11月10日	第1版	発行
2009年1月10日	第2版	発行
2013年7月10日	第3版	第1刷発行

日本耳科学会
編集 日本小児耳鼻咽喉科学会
日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会

©日本耳科学会, 2006, 2013