

表4. 中耳貯留液中の病原細菌、ウイルスと予後の関係(全年齢で)				
予後	virus+ / 細菌-	virus+ / 細菌+	virus- / 細菌+	virus- / 細菌-
	n=23(%)	n=16(%)	n=26(%)	n=28(%)
初治療失敗	8(35)	7(44)	15(58)	12(43)
早期再燃	5(22)	4(25)	5(19)	6(21)
反復性中耳炎	4(17)	5(31)	4(15)	7(25)

表5. 中耳貯留液中の病原細菌、ウイルスと予後の関係(2才以下で)				
予後	virus+ / 細菌-	virus+ / 細菌+	virus- / 細菌+	virus- / 細菌-
	n=14(%)	n=9(%)	n=15(%)	n=18(%)
初期治療失敗	6(43)	6(67)	10(67)	7(39)
早期再燃	4(29)	4(44)	5(33)	6(33)
反復性中耳炎	3(21)	4(44)	4(27)	7(39)

表6. RSVとSpn and/or NTHi感染群の予後(全年齢で)				
	RSV+, Spn/NTHi+	RSV+, Spn/NTHi-	RSV-, Spn/NTHi+	RSV-, Spn/NTHi-
	n=8	n=21	n=28	n=36
初期治療失敗	5(63)	7(33)	12(42)	16(44)
早期再燃	3(38)	6(29)	5(18)	7(19)
反復性中耳炎	2(25)	5(24)	4(14)	9(36)

表7. RSVとSpn and/or NTHi感染群の予後(2才以下で)				
	RSV+, Spn/NTHi+	RSV+, Spn/NTHi-	RSV-, Spn/NTHi+	RSV-, Spn/NTHi-
	n=4	n=15	n=15	n=22
初期治療失敗	4(100)*	6(40)**	5(33)***	16(72)
早期再燃	3(75)	4(27)	5(33)	7(32)
反復性中耳炎	2(50)	4(27)	4(8)	8(36)

*, **, ***, ****; p<0.05(Mann whitney U test)

小児急性中耳炎の予後に関与する環境因子の検討

分担研究者	矢野 純	日赤医療センター耳鼻咽喉科部長
分担研究者	篠上 雅信	日赤医療センター耳鼻咽喉科医員
研究協力者	物部 寛子	東京大学医学部耳鼻咽喉科助手

研究要旨 小児急性中耳炎患者73例について、年齢、性別、集団保育の有無、兄弟の有無、母乳栄養を行った期間、また中耳貯留液と上咽頭から分離された菌について解析し、中耳炎の予後を規定している因子を検討した。2才以下の症例、治療1ヶ月後で中耳に貯留液の残る症例、1ヶ月以内に再燃している症例、乳児院の症例において高頻度で反復性中耳炎が認められた。集団保育をうけていた患児は、急性中耳炎の早期再燃をおこしやすかった。中耳貯留液や上咽頭から検出された菌種からでは治療開始1ヶ月後の中耳炎の予後を予測することはできなかった。

A. 研究目的

急性中耳炎 (acute otitis media, AOM) は、3才までに50-71%の乳幼児が少なくとも1回は罹患すると言われ、耳鼻科医のほか、内科小児科医が日常臨床でよく遭遇する疾患のひとつである。従来、急性中耳炎の多くは抗生剤治療が著効し、短期間に症状が軽減し、良好な経過をたどっていたが、近年感受性のある抗生剤の投与にもかかわらず、難治化、反復する症例が増加し傾向にある。このような中耳炎の難治化の要因としては低年齢での集団保育の増加、母乳栄養の減少等の環境因子の悪化、さらに起炎菌として penicillin resistant streptococcus pneumoniae (PRSP) に代表される耐性菌の増加などがあげられる。

今回我々は、急性中耳炎の治療、予防に役立てる目的で、当科を受診した小児急性中耳炎症例において、環境因子および起炎菌と急性中耳炎の予後との関係を検討した。

B. 研究方法

①対象とした症例

1999年10月から2000年3月までと、2000年10月から2001年3月までに日赤医療センター耳鼻科を急性中耳炎で受診した小児のうち、初診時に鼓膜の膨隆や中耳貯留液が認められ、環境因子についての情報を採取できた73人を対象とした。このうち12人は乳児院の症例が含まれている。乳児院症例は24時間集団保育下にあり、生後早期に施設に入所しているなどのやや特殊な環境にあるので、別個に検討した。急性中耳炎の診断は37度以上の熱発、啼泣や耳痛があり、鼓膜の発赤や膨隆を認めるものとした。年齢は2ヶ月から6才10ヶ月まで、中央値は1.05才である。初診時に鼓膜切開をし、中耳貯留液を採取した。両側性の急性中耳炎では発赤や膨隆などの所見が強い方から検体を採取した。鼓膜切開にあたっては、治療上必要であることを十分説明したうえで、両親より

承諾を得た。抗生剤の経口投与を行い、経過を2週間ごとに耳鼻科専門医が観察した。

②検討した因子

急性中耳炎の予後に影響を及ぼす因子として検討した事項は、年齢、性別、集団保育の有無、兄弟の有無、母乳栄養を行った期間、また中耳貯留液と上咽頭から分離された菌についてである。全対象年齢と2歳未満の症例に分けて検討した。

③予後の評価

1ヶ月以内に急性症状が再燃したものを早期再燃例(early recurrence)、6ヶ月以内に急性中耳炎の再発を3回以上繰り返した症例を反復性中耳炎(recurrent otitis media, ROM)とした。また、治療後1ヶ月の時点で中耳貯留液が残る症例についても検討した。これら3項目を急性中耳炎の予後の評価基準とした。

④統計方法

臨床経過と個々の因子について χ^2 検定、また適当な場合にはYateの、Fisherの直接確率計算法を用いて検討した。それぞれの因子が以上の検討で有意な結果となったものについて、stepwise multiple logistic regression analysisを行った。

(倫理面への配慮)本研究では、研究の過程において、通常我々が急性中耳炎に対しておこなってきた最良考えている治療法はなんら変更されていることはなく、疾患の治療、患者の苦痛の軽減を第一に考えている。たとえば、鼓膜切開は治療上必要と認められたときのみ施行している。また、<急性中耳炎の診療にあたって>というパンフレットを作成した。そこには、急性中耳炎の疾患の概念、薬剤耐性菌、ウイルス感染の関与にことのほか、聴力検査、レントゲン検査、鼓膜切開などの検査および処置がどんなときに必要であるかがわかりやすく記載されている。このパンフレットを配布するときに、その内容を十分に説明し、インフォームドコンセント得た後、検体の採取を行った。

C. 研究結果

①反復性中耳炎と環境因子

年齢、性、集団保育、兄弟、母乳栄養の有無などの環境因子と反復性中耳炎の頻度との関係を検討した。2才未満では38人中13人(34%)、2才以上では23人中1人(4%)に反復性中耳炎が認められ、低年齢であることが危険因子となっていた(表1)。他の環境因子はいずれも統計学的に危険因子といえるものはなかった。

②治療1ヵ月後の中耳貯留液の有無と環境因子

各環境因子と治療1ヵ月後の中耳貯留液の有無について同様に2才未満と全年齢に分けて検討を行ったが、各項目でいずれも有意の差は認められなかった(表2)。

③早期再燃と環境因子

2才未満では38人中12人(32%)、2才以上では23人中2人(9%)において早期再燃が認められ、2歳未満において再燃しやすい傾向が認められたが、統計学的には有意の差ではなかった($p=0.08$)(表3)。集団保育下にある児では全年齢では31人中2人(6%)、集団保育下でない児では30人中12人(40%)が早期再燃しており、集団保育を受けていない児で早期再燃の頻度が高いという結果になった($p=0.005$)(表3)。2才未満での検討でも同様に、集団保育下の児は16人中2人(13%)が早期再燃、集団保育下でない児では22人中10人(45%)と集団保育下でない児で早期再燃が多かった($p=0.03$)(表3)。

④中耳貯留液分離菌と急性中耳炎の予後

中耳貯留液分離菌と早期再燃、治療1ヵ月後の中耳貯留液の頻度との関係について検討した。肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ菌、菌陰性の各群において、それぞれの検討項目について有意の差は認められなかった(表4)。

⑤上咽頭分離菌と急性中耳炎の予後

同様に上咽頭分離菌と早期再燃、治療1ヶ月後の中耳貯留液の頻度との関係について検討した。肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラキセラ菌、菌陰性の各群において、それぞれの検討項目について有意の差は認められなかった(表5)

⑥乳児院症例での検討

乳児院症例12人(全て2才以下)での反復性中耳炎、早期再燃、治療1ヶ月後の中耳貯留液の頻度について、2歳以下の乳児院症例を除いた一般児を対照として比較検討した。乳児院症例では12人中11人(92%)と、一般児での38人中13人(34%)と比較し、反復性中耳炎の頻度が有意に高かった($p=0.0017$) (表6)。早期再燃、治療1ヶ月後の中耳貯留液の頻度については、いずれも乳児院症例において高い傾向が認められたが、統計学的には有意ではなかった。

⑦治療1ヶ月後の経過と反復性中耳炎

乳児院症例を除く63人において治療1ヶ月後の経過と反復性中耳炎の頻度を比較した。早期再燃のあった群では14人中9人(64%)、早期再燃のなかった群では47人中5人(11%)に反復性中耳炎を発症しており、早期再燃のあった群において有意に高い頻度で反復性中耳炎をおこしていた($p=0.00013$)(表7)。2才以下の症例に限って検討しても、同様に、早期再燃のあった群において有意に高い頻度で反復性中耳炎をおこしていた($p=0.00022$) (表7)。次に治療1ヶ月後の時点での中耳貯留液の有無によって、反復性中耳炎の頻度を比較した。全年齢での検討では、中耳貯留液の有群で32人中12人(38%)に、中耳貯留液の無群で31人中2人(6%)に反復性中耳炎がおり、中耳貯留液の有群で有意に反復性中耳炎の頻度が高かった ($p=0.008$)。2才以下でも同様に、中耳貯留

液の有群で有意に反復性中耳炎の頻度が高かった ($p=0.004$)(表7)。

⑧反復性中耳炎に関する多変量解析(表8)

表1での個々の因子について検討を行った結果について多変量解析を行った。2才以下の低年齢のみがodds ratio 11.44(CI;1.38-94.61)反復性中耳炎にたいする危険因子となっていた($p=0.007$)。

D. 結論

①小児急性中耳炎患者73例について反復性中耳炎をおこしやすい因子を検討したところ、2才以下の症例、治療1ヶ月後で中耳に貯留液の残る症例、1ヶ月以内に再燃している症例、乳児院の症例において高頻度で反復性中耳炎が認められた。

②集団保育をうけていた患児は、急性中耳炎の早期再燃をおこしやすかった。

③中耳貯留液や上咽頭から検出された菌種からでは治療開始1ヶ月後の中耳炎の予後を予測することはできなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Toshio Ishibashi, Hiroko Monobe, Yuka Nomura-Ikeharai, Masanobu Shinogami, Jun Yano. Multiplex nested RT-PCR for respiratory viruses detection in acute otitis media
Toshio Ishibashi, Hiroko Monobe, Yuka Nomura-Ikehara, Masanobu Shinogami, Jun Yano. Anals Otol Rhinol Laryngol (in press).

2. 学会発表

Clinical isolates from children with upper respiratory infections in Japan: risk factors

for increasing prevalence of drug-resistant strain. Yoshinori FUJISHIRO, Masanobu SHINOGAMI, Asaya ICHIKAWA, Jun YANO.

10th International Congress on Infectious Diseases, Singapore, March 11-14, 2002

Risk factors for recurrent acute otitis media in children. Hiriko MONOBE, Toshio ISHIBASHI, Yuka NOMURA-IKEHARA, Yuka NOMURA, Masanobu SHINOGAMI, Jun YANO, Kimitaka KAGA

10th International Congress on Infectious Diseases, Singapore, March 11-14, 2002

Development of antibiotic resistance in bacteria causing recurrent acute otitis media in children. Masanobu SHINOGAMI, Toshio ISHIBASHI, Hiriko MONOBE, Yuka NOMURA, Jun YANO, Kimitaka KAGA

10th International Congress on Infectious Diseases, Singapore, March 11-14, 2002

小児急性中耳炎に対する鼓膜切開による治療 非鼓膜切開群との比較
池原由香, 石橋敏夫, 矢野純, 市川朝也, 篠上雅信, 物部寛子, 加我君孝
第11日本耳科学会 神戸市 10/11-13, 2001

急性中耳炎起因菌に対する上咽頭菌検査の有効性の再検討

物部寛子, 篠上雅信, 市川朝也, 矢野純
第102回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
福岡市 5/17-19, 2001

表1	環境因子と反復性中耳炎			
因子	ROM	p-value	ROM	p-value
	全年齢で(%)		≤2才(%)	
Age>2	1/23(4)	0.018		
Age≤2	13/38(34)			
男	8/33(24)	0.8	7/20(35)	0.81
女	6/28(21)		6/18(33)	
集団保育あり	6/31(19)	0.5	5/16(33)	0.07
集団保育なし	8/30(27)		8/22(36)	
兄弟あり	5/23(22)	0.89	5/13(38)	0.78
兄弟なし	9/38(24)		8/25(32)	
母乳栄養≥3ヶ月	14/59(24)	0.94	13/36(36)	0.43
母乳栄養<3ヶ月	0/2(0)		0/2(0)	
(乳児院症例12例を除く)				

因子	ROM	p-value	ROM	p-value
	全年齢で(%)		≤2才(%)	
Age>2	12/23(52)	0.97		
Age≤2	20/38(53)			
男	16/33(48)	0.5	10/20(50)	0.73
女	16/28(57)		10/18(56)	
集団保育あり	15/31(48)	0.52	7/16(44)	0.54
集団保育なし	17/30(57)		13/22(59)	
兄弟あり	11/23(48)	0.57	6/13(46)	0.81
兄弟なし	21/38(55)		14/25(56)	
母乳栄養≥3ヶ月	31/59(53)	0.52	19/36(53)	0.52
母乳栄養<3ヶ月	1/2(50)		1/2(50)	
(乳児院症例12例を除く)				

表3. 環境因子と早期再燃				
因子	ROM	p-value	ROM	p-value
	全年齢で(%)		≤2才(%)	
Age>2	2/23(9)	0.08		
Age≤2	12/38(32)			
男	9/33(27)	0.4	7/20(35)	0.45
女	5/28(18)		5/18(33)	
集団保育あり	5/31(6)	0.005	2/16(13)	0.03
集団保育なし	12/30(40)		10/22(45)	
兄弟あり	6/23(26)	0.89	5/13(38)	0.85
兄弟なし	8/38(21)		7/25(32)	
母乳栄養≥3ヶ月	13/59(22)	0.94	11/36(31)	0.84
母乳栄養<3ヶ月	1/2(50)		0/2(50)	
(乳児院症例12例を除く)				

表 4. 中耳貯留液分離菌と急性中耳炎の予後

	全年齢で		1ヵ月後の中耳貯留液の存在	
	(n=61)	(%)	(n=61)	(%)
<i>S.pneumoniae</i>	3/11	27	7/11	64
<i>H.influenzae</i>	2/11	18	5/11	45
<i>Moraxella</i>	0/2	0	1/2	50
その他	1/5	20	3/5	60
培養陰性	8/32	25	15/32	47
		p=0.80		p=0.87

(乳児院症例 12 例を除く)

表 5 上咽頭検出菌と急性中耳炎の予後

	早期再燃		治療後 1 ヶ月の中耳貯留液	
	全年齢で (n=61)	(%)	(n=61)	(%)
<i>S.pneumoniae</i>	8/34	24	16/34	47
<i>H.influenzae</i>	3/19	16	9/19	47
<i>Moraxella</i>	8/35	23	19/35	54
		p=0.73		p=0.81

(乳児院症例 12 人を除く)

表 6. 乳児院症例の臨床経過

	乳児院症例 n=12, (%)	乳児院を除く ≤2才の症例 n=38, (%)	p-value
反復性中耳炎	11/12 (92)	13/38 (34)	0.017
早期再燃	5/12 (42)	12/38 (32)	0.77
治療1ヶ月後の 中耳貯留液あり	9/12 (75)	20/38 (53)	0.3

表 7. 早期再燃、1ヶ月での中耳貯留液の有無と反復性中耳炎の関係

	反復性中耳炎 全年齢で (%)	p-value	反復性中耳炎 ≤2才で (%)	p-value
早期再燃あり	9/14 (64)	0.00013	9/12 (75)	0.00022
なし	5/47 (11)		3/26 (12)	
治療1ヶ月後の中耳貯留液あり	12/32 (38)	0.008	11/20 (55)	0.004
なし	2/31 (6)		2/19 (11)	

表 8. 反復性中耳炎に関する危険因子について
multiple logistic regression analysis

因子	Odds ratio (95% CI)	p-value
年齢 ≤ 2 才	11.44 (1.38-94.61)	0.007