

1 急性中耳炎に対する抗菌薬のエビデンスは？

A 序論

急性中耳炎は小児疾患のなかで、最も多く抗菌薬投与の対象となる疾患である。われわれが常識と考えがちな抗菌薬投与の有用性がはじめて報告されたのは1968年であるが¹⁾、効果は限定的であるとの主張も多い。さらに、患者に有害な事象を考慮する必要性と重要性に関する指摘が増加している。この指摘には、下痢、腹痛などの抗菌薬投与により患者が受ける直接的な有害症状のみならず、抗菌薬濫用に伴う薬剤耐性菌の増加も含まれる。これからの抗菌薬治療は、このような抗菌薬投与の負の側面を無視したものではあり得ず、利益 (benefit) と有害性 (harm) さらには経済性 (cost) の評価が欠かせない。

2010年以前に出されたシステマティックレビューでは抗菌薬の投与の効果は6~12%とされ²⁾、この低い投与効果が急性中耳炎の初期治療に抗菌薬投与を行わないとする主張を理論的に支える役割を果たしてきた。ここに風穴を開けたのが、2011年に相次いで発表された2つの研究成果である。従来の倍の治療効果を報告したこれらの報告は、2013年版の日本と米国の小児急性中耳炎ガイドライン^{3,4)}にも引用され、小児急性中耳炎に対する抗菌薬治療の理論的支柱を形成している。

2011年のレビューとそれ以前の報告を比較することにより、急性中耳炎に対する抗菌薬のエビデンスを正しく理解することができる。

B 指針

抗菌薬投与を必要とする急性中耳炎、すなわち細菌性急性中耳炎の診断を症状のみで行ってはならない。鼓膜所見が急性中耳炎の正確な診断には必要不可欠である。特に、鼓膜の膨隆は感度、特異度ともに高く、最も重要な鼓膜所見である。症状と鼓膜所見により正しく診断された急性中耳炎に対して抗菌薬を投与すれば、抗菌薬は明らかな治療効果をもつ。すなわち、症状改善までの期間を短縮し、鼓膜所見の炎症所見の遷延率も低下し、治療失敗例を減少させることができる。正確な診断に基づかない抗菌薬投与は、副作用（下痢などの腹部症状や薬疹）や耐性菌の増加などの負の側面を増加させるのみであり、避けなければならない。

本邦では、「小児急性中耳炎診療ガイドライン 2013年版」³⁾が、ここで記載した指針によく適合しており、その利用が推奨される。

C エビデンス

1] 鼓膜所見に基づく診断と抗菌薬の有用性 (その1)

2011年、Tähtinenらは症状のみならず、厳格な鼓膜所見(鼓膜全体の膨隆+明確な発赤、または黄色の貯留液+明確な発赤)に基づいて診断した小児急性中耳炎患者を対象に行った二重盲検RCT(無作為化比較試験)を報告した⁵⁾。クラブラン酸アモキシシリン投与群ではプラセボ群と比較して、治療失敗が62%減少し、救済治療の必要性が81%減少した。下痢、発疹などの副作用を考慮しても抗菌薬投与は有益性が高いと結論づけた。

2] 鼓膜所見に基づく診断と抗菌薬の有用性 (その2)

同じく2011年、Hobermanらは厳格な鼓膜所見(中等度から高度の膨隆、または軽度の膨隆+耳痛または著明な鼓膜発赤)に基づいて診断した小児急性中耳炎患者を対象に行った二重盲検RCTを報告した⁶⁾。クラブラン酸アモキシシリン投与群はプラセボ群と比較して、症状軽快までの時間が短縮し、鼓膜の炎症所見残存率も減少した。この差が従来の報告よりも大きかったのは、プラセボ群で治療失敗例が多かったことに起因し、鼓膜所見を根拠とした厳格な診断基準に基づいた診断の結果であると考えられた。

3] 6週間以上の長期投与は急性中耳炎の罹患回数を減らす

Leachらのシステマティックレビュー(2006)⁷⁾によると、6週間以上にわたる抗菌薬の長期投与は、一人の反復性中耳炎患者の1年間の中耳炎罹患回数を3回から1.5回に減少させる効果があった。この治療により副作用(アレルギーや下痢)が明らかに増加することはなかった。

4] 抗菌薬は7日以上投与したほうがよい

Kozyrskyjらのシステマティックレビュー(2010)⁸⁾によると、7日以上抗菌薬を投与したほうが、6日以内の投与に比べて、治療失敗が少ないという結果が得られた。ここでいう治療失敗とは、投与期間中に臨床症状の改善が得られない例や治療開始から1カ月以内に再燃・再発を認めた例である。

5] 2011年の2つのRCT前後の抗菌薬治療に対する評価の変化

2004年に発表された急性中耳炎に対する抗菌薬治療の効果に関するコクラン・ライブラリーのシステマティックレビュー⁹⁾は2013年に改訂された¹⁰⁾。改訂前後で内容を比較すると、2011年のRCTの前と後で抗菌薬治療のエビデンスがどのように変化したのか、違いを窺い知ることができて興味深い。2004年のレビューでは抗菌薬投与では耳痛を軽減させる効果が非常に小さいこと、治療開始4週間あるいは6週間後のティンパノグラムを改善させる効果が期待できないことを根拠に、小児急性中耳炎に対する抗菌薬の治療効果は少ないと結論づけた。2013年の改訂版では耳痛とティンパノグラムに対する評価に変化はない。しかし、抗菌薬投与により有意に鼓膜穿孔が減少すること、対側の急性中耳炎罹患を半減する効果があることを根

拠に、抗菌薬治療の効果を認めている。もっとも治療効果が得られるのは両側罹患の2歳未満か、両側罹患で耳漏を伴う例であるとされ、この考えはそのまま2013年版の米国のガイドライン⁴⁾に取り入れられた。

D 根拠となった臨床研究の問題点と限界

2011年に発表された2つのRCTは、臨床症状のみならず鼓膜膨隆を中心とした鼓膜所見に基づく厳格な診断基準が、治療効果の判定にいかほど重要であるかを示した。それ以前のレビューには、発熱や耳痛、不機嫌などの臨床症状のみ、あるいは臨床症状に加えて中耳貯留液の存在を診断の根拠として行われた研究が多数含まれていた。このため、感冒などのウイルス性疾患を合併した滲出性中耳炎症例が研究対象に紛れ込むことになり、治療介入による治療効果の判定が曖昧となる結果を招いてきたと考えられる。まず、システマティックレビューを構成する個々のRCTのなかで、急性中耳炎がどのような診断基準で診断されたのかについて、十分注意を払う必要がある。

6週間以上の長期投与症例を扱ったレビュー⁷⁾では、薬剤耐性菌増加も含めた有害事象の検討が十分とはいえない。

短期投与症例を扱ったレビュー⁸⁾では、自然治癒傾向の強い18歳までを対象年齢としており、結果に影響を与えている可能性がある。

E 本邦の患者に適応する際の注意点

今回取り上げた研究の多くで使用された抗菌薬はクラブラン酸アモキシシリンである。本邦と海外では薬剤耐性菌の分離状況に差がある。特に*H. influenzae*の耐性株は、本邦ではβ-ラクタマーゼ非産生株が中心なのに対して、海外ではβ-ラクタマーゼ産生株が大部分を占める。第一選択抗菌薬に差はないが、初期治療失敗例に対する二次治療の抗菌薬選択の際には、この違いを理解した上で抗菌薬を選択する必要がある。実臨床の場面では、その点も考慮して作成された本邦のガイドライン³⁾の使用が推奨される。

F コメント

2011年の2つのRCTで示されたように、鼓膜所見を評価し、どのような症例に抗菌薬を投与するかを選択することが重要である。これはすでに本邦のガイドラインが2006年から提唱している方法と合致する。2004年と2013年のシステマティックレビューによると、オランダにおける急性中耳炎の抗菌薬投与対象患者が31%から56%に増加しており、これは従来同国で採用されてきた一律に抗菌薬を使用しない方針に対する反省の表れかも知れない。

文献

- 1) Halsted C, Lepow ML, Balassanian N, et al. Otitis media. Clinical observations, microbiology, and evaluation of therapy. *Am J Dis Child.* 1968; 115: 542-51.
- 2) Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic

- treatment of acute otitis media in children: a systematic review. *JAMA*. 2010; 304: 2161-9.
- 3) 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. 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2013 年版. 東京: 金原出版; 2013.
 - 4) Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013; 131: e964-99.
 - 5) Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, et al. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med*. 2011; 364: 116-26.
 - 6) Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. *N Engl J Med*. 2011; 364: 105-15.
 - 7) Leach AJ, Morris PS. Antibiotics for the prevention of acute and chronic suppurative otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 4: CD004401.
 - 8) Kozynskyj AL, Klassen TP, Moffatt M, et al. Short-course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 9: CD001095.
 - 9) Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 1: CD000219.
 - 10) Venekamp RP, Sanders S, Glasziou PP, et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 1: CD000219.

〈林 達哉〉