

滲出性中耳炎発症における上咽頭由来 α -レンサ球菌の関与

¹⁾山梨医科大学耳鼻咽喉科, ²⁾山梨赤十字病院耳鼻咽喉科

³⁾社会保険鯉沢病院

藤森 功¹⁾ 後藤 領¹⁾ 久松 建一¹⁾ 野沢 出¹⁾
 荻野 純¹⁾ 村上 嘉彦¹⁾ 菊島 一仁²⁾ 山田 俊彦³⁾

(平成7年5月19日受付)

(平成7年6月23日受理)

Key words: otitis media with effusion, nasopharynx, normal flora, bacterial interference

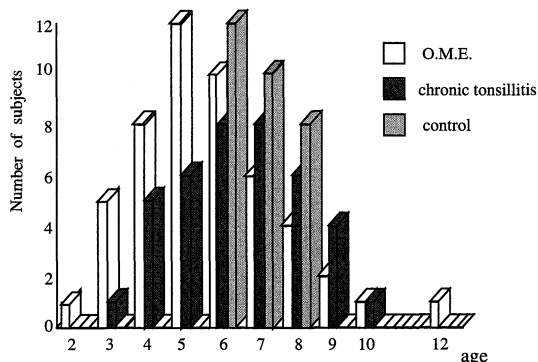
序 文

上気道感染防御としての常在細菌叢の意義について、我々は以前より、病原菌発育抑制性 α -レンサ球菌に注目してきた¹⁾²⁾。その結果、慢性扁桃炎症例では病原菌発育抑制性 α -レンサ球菌の検出率が低下していた。小児滲出性中耳炎の細菌学的検討では上咽頭、中耳貯留液などで、その細菌分離状況が検討されてきた^{3)~6)}が、常在細菌における詳細な検討はほとんどされていなかった。今回、我々は、滲出性中耳炎症例において、上咽頭の常在細菌叢の攪乱が滲出性中耳炎の発症に関与している可能性を示唆する結果を得たので、これを報告する。

材料と方法

対象は1994年1月から1995年3月の15カ月間に検討可能であった滲出性中耳炎症例50例である。年齢は2歳から12歳、平均は5.66歳で (Fig. 1)、滲出性中耳炎の診断は鼓膜所見、聴力所見、tympanometry より判定し、上気道炎、急性中耳炎などに罹患中のものは除外した。また、滲出性中耳炎群では、慢性扁桃炎を合併しているものは除外した。比較する群として、慢性扁桃炎症例39例、対照例30例を同時に検討した。慢性扁桃炎症例は3歳から10歳、平均6.44歳、対照例は6歳から8歳、平均6.87歳であった。対照例は幼児学童

Fig. 1 Age distribution of subjects



検診における上気道感染症のない小児とした。

さらに、いずれの疾患群も抗生剤非投与例とした。

検体採取は滅菌綿棒 [Transwab ENT® (Medical Wire Equipment Co., Ltd., England)] を扁桃表面を擦過することや口腔側より口蓋垂などに触れぬように挿入し、上咽頭より検体を得た。得られた咽頭擦過材料は5%羊血液寒天培地 (BBL)、チョコレート寒天培地、BTB寒天培地などに塗抹し、37°C、24時間、好氣的に分離培養を行い、その後、菌の同定をおこなった。

さらに、 α -レンサ球菌の指示菌に対する発育抑制作用を検討した。分離培地上の孤立コロニーより、 α -レンサ球菌を無作為に10コロニー鈎菌し、チョコレート寒天培地上に並列に画線培養した (48時間、37°C)。その後、発育した α -レンサ球菌

別刷請求先：(〒409-38) 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110
 山梨医科大学耳鼻咽喉科 藤森 功

に対し、直交するように各種指示菌(*Streptococcus pyogenes* non mucoid type, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*)を滅菌濾紙スタンプ法⁷⁾にて接種した。指示菌は、heart infusion broth (Difco)にて10⁸CFU/mlに調整した。さらに、24時間後の交点部分の指示菌の発育状況により抑制性の有無を判定した。

抑制性の判定は、交点部分の周囲まで抑制されている場合、(++)、交点部分のみの場合、(+), とし、(+), (++)を抑制力を有する菌株とした。

Table 1 Number of bacterial species isolated from the nasopharynxes of the otitis media with effusion (O.M.E.), chronic tonsillitis (C.T.) and control groups

Pathogens	O.M.E N=50	C.T. N=39	control N=30
<i>S. pneumoniae</i>	12(24.0%)	6(15.4%)	4(13.3%)
<i>H. influenzae</i>	23(46.0)	12(30.8)	5(16.7)
<i>M. catarrhalis</i>	6(12.0)	2(5.1)	1(3.3)
<i>S. pyogenes</i>	4(8.0)	3(7.7)	1(3.3)
<i>S. aureus</i>	10(20.0)	6(15.4)	5(16.7)
Others	2(4.0)	3(7.7)	2(6.7)

O.M.E.=otitis media with effusion
C.T.=chronic tonsillitis

なお、統計学的検討は χ^2 検定によりおこなった。

成績

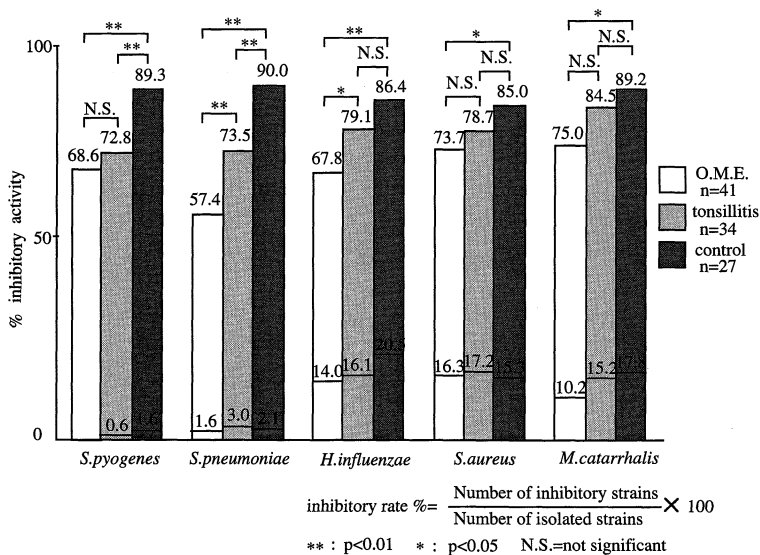
上咽頭より分離された細菌を各疾患群別に示す (Table 1)。常在細菌叢を構成するとされている菌種は除いた。表に示すように、滲出性中耳炎症例では *H. influenzae* が46%と高検出率を示し、*S. pneumoniae*, *S. aureus* は20%以上、*M. catarrhalis* 12%の順であった。一方、慢性扁桃炎症例では病原菌の検出率は滲出性中耳炎症例と比較するとやや低い傾向にあり、*H. influenzae* は30%であった。

次に扁桃より分離された細菌を各疾患別に示す

Table 2 Number of bacterial species isolated from the tonsils of the otitis media with effusion (O.M.E.), chronic tonsillitis (C.T.) and control groups

Pathogens	O.M.E N=50	C.T. N=39	control N=30
<i>S. pneumoniae</i>	6(12.0%)	3(7.7%)	2(6.7%)
<i>H. influenzae</i>	11(22.0)	5(12.8)	3(10.0)
<i>M. catarrhalis</i>	3(6.0)	3(7.7)	2(6.7)
<i>S. pyogenes</i>	4(8.0)	5(12.8)	2(6.7)
<i>S. aureus</i>	3(6.0)	7(17.9)	2(6.7)
Others	2(4.0)	0	1(3.3)

Fig. 2 Detection rates of α -streptococci with inhibitory activity against five pathogens isolated from the nasopharynxes of the three groups



(Table 2).

滲出性中耳炎症例の扁桃と上咽頭の検出頻度と比較すると、扁桃分離菌では病原菌の検出率は低い傾向があり、*H. influenzae* は約20%と有意に ($p < 0.01$) 低かった。一方、慢性扁桃炎症例の扁桃分離菌では上咽頭と比べ、*H. influenzae* の検出率が低かった ($p < 0.01$)。

さらに、 α -レンサ球菌が分離された症例につき *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis* に対する抑制作用を検討した。 α -レンサ球菌が分離された症例は滲出性中耳炎群50例中41例(82%)、慢性扁桃炎群39例中34例(87.1%)、対照群30例中27例(90%)であった。上咽頭由来の α -レンサ球菌株における各種病原菌に対する抑制作用を滲出性中耳炎群、慢性扁桃炎群、対照群で比較した (Fig. 2)。

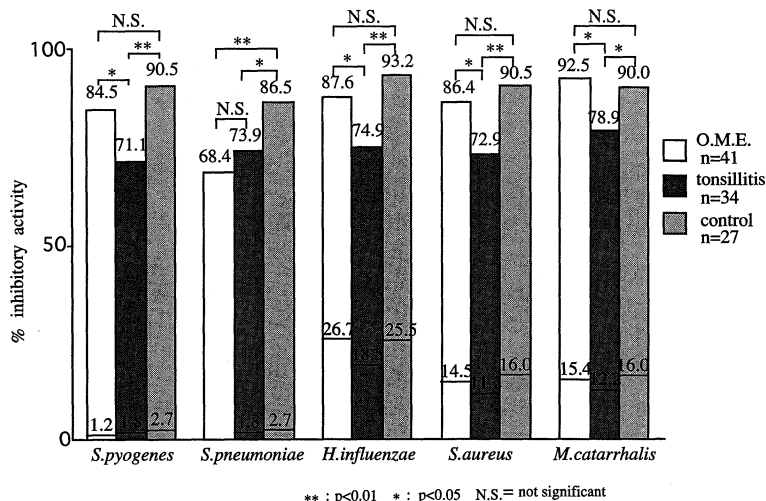
滲出性中耳炎群における、病原菌発育抑制性 α -レンサ球菌の検出率は、対照群と比較すると、すべての指示菌に対して低かった。また、扁桃炎群との比較では、*S. pneumoniae*, *H. influenzae* に対する抑制性 α -レンサ球菌の検出率は低い結果であった。一方、扁桃由来株では滲出性中耳炎群の病原菌発育抑制性 α -レンサ球菌は対照群と比較すると、*S. pneumoniae* に対する病原菌発育抑制性は低下していたが、その他の指示菌に対して

は、有意差は認めなかった (Fig. 3)。また、扁桃炎群との比較では、病原菌発育抑制性を示す菌株は、*S. pneumoniae* 以外の病原菌に対して、高検出率を示した。拡散性の抑制力を有する菌株の検出率は、各群間では有意差を認めなかった。健康な小児における病原菌発育抑制作用を有する α -レンサ球菌の検出状況は扁桃分離株ならびに上咽頭分離株とも高検出率を示したが、両者の間では差は認めなかった。

考 察

小児滲出性中耳炎の発症に関しては耳管機能不全、アレルギー説、感染説などが考えられている。滲出性中耳炎の発症と上咽頭細菌叢との関連に関しては、以前より検討され、上咽頭の細菌叢が経耳管的になんらかの影響を及ぼしている可能性が考えられた。上咽頭の細菌叢は数種の菌で構成されており、特に *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* などは病原性を有する可能性がある菌種とされている。小児滲出性中耳炎症例では *S. pneumoniae*, *H. influenzae* などの病原菌が高率に検出される傾向にあり³⁾⁻⁶⁾、これらの病原菌における定着性が高まっているとされ、小児滲出性中耳炎の発症にこれらの菌の関与が重要視されている。一方、常在菌とされる菌種は、 α -レンサ球菌、*Neisseria* sp., *Corynebacterium* sp. などであ

Fig. 3 Detection rates of α -streptococci with inhibitory activity against five pathogens isolated from the tonsils of the three groups



るが、 α -レンサ球菌に関しては、以前の報告⁵⁾と比較し、高率に検出されていた。しかし、検出菌の報告はそのほとんどが病原菌に関してであり、常在菌叢に関しては検出頻度が問題になる程度で、詳細に検討された報告はほとんどなかった。口腔咽頭の非特異的感染防御機構に関しては、分泌型IgAやlysozyme、その他の液性因子や好中球などの関与があげられる。さらに、常在細菌の病原菌発育抑制作用も感染防御の一翼を担っていると考えられる。常在菌叢の主要な構成菌種である、 α -レンサ球菌の病原菌発育抑制作用に関しては、以前より、Sanders⁸⁾、Sprunt⁹⁾、Dajani¹⁰⁾らにより報告されており、菌体外産生物質であるbacteriocinがその主体を成しているとされている。これらは、明確な定義は困難とされているが、viridin, enocinなどと呼ばれており、限局した抗菌スペクトルを示している。我々は、扁桃炎を始めとする上気道炎例を対象として、これらの作用を検討した¹¹⁾²⁾が、扁桃摘出術適応症例ではGroup A *Streptococcus* に対する抑制性 α -レンサ球菌の検出率が低く、常在細菌叢による感染防御機構の破綻と易感染性を示唆した。しかし、扁桃摘出術症例では、手術後、抑制性 α -レンサ球菌の検出率が上昇し、常在細菌叢の改善が認められた。また、年齢的にも加齢とともに、病原菌発育抑制性 α -レンサ球菌の検出率が高くなることも言われている¹¹⁾。これらのメカニズムは明らかではないが、抑制性 α -レンサ球菌の上皮細胞への定着性が高まるか、 α -レンサ球菌の中で病原菌発育抑制力を有するタイプがなんらかの変化で増加することが推察された。

今回の結果でも、滲出性中耳炎症例の上咽頭由来 α -レンサ球菌の病原菌発育抑制作用が慢性扁桃炎群や健康小児と比較して有意に低下しており、これが、病原菌の定着、滲出性中耳炎に発症を促している可能性を示唆させた。

さらに、副鼻腔炎、鼻アレルギーを合併している症例については、後鼻漏などの影響が考えられるが、副鼻腔炎例の有無による上咽頭の検出菌の状況に差がないとする報告¹²⁾もあり、今後、検討の余地がある。

今後の課題として、病原菌の上皮定着性の問題¹³⁾や滲出性中耳炎の前段階としての急性中耳炎罹患時の上咽頭細菌叢の状況あるいは、滲出性中耳炎の治癒期の状況などを検討し、滲出性中耳炎に発症しやすい環境を有するかどうかを探り、経過観察あるいは治療への参考としていきたいと考える。

文 献

- 1) 藤森 功, 山田俊彦: 扁桃炎症例における抑制性 α -レンサ球菌の検出状況. 日耳鼻, 95: 400-408, 1992.
- 2) 藤森 功, 山田俊彦, 内田 實, 後藤 領, 村上嘉彦: 扁桃摘出術前後における咽頭細菌叢の推移に関する細菌学的評価. 日耳鼻, 92: 703-708, 1990.
- 3) Sundberg, L., Cederberg, A. & Eden, T.: The effect of erythromycin on the nasopharyngeal pathogens in children with secretory otitis media. Acta Otolaryngol., 97: 379-383, 1984.
- 4) Sørensen, H.C., Anderse, L.P. & Tos, M.: Nasopharyngeal bacteriology and secretory otitis media in young children. Acta Otolaryngol., 105: 126-131, 1988.
- 5) 兼子幸恵, 鴻 信義, 森川清見, 青木和博: 小児滲出性中耳炎におけるアデノイドの要因. Otol. Jpn., 1: 39-43, 1991.
- 6) 渡辺哲生, 友永和宏, 藤吉達也, 茂木五郎: アデノイドと小児滲出性中耳炎. Jpn. Jour. Tonsil., 31: 120-124, 1992.
- 7) 藤森 功, 山田俊彦, 村上嘉彦: 扁桃細菌感染症における常在細菌叢の関与. Jpn. Jour. Tonsil., 29: 213-219, 1990.
- 8) Sanders, E.: Bacterial interference. Its occurrence among the respiratory tract flora and characterization of inhibition of group A streptococci. J. Infect. Dis., 120: 698-707, 1969.
- 9) Sprunt, K. & Redman, W.: Evidence suggesting importance of role of interbacterial inhibition in maintaining balance of normal flora. Ann. Intern. Med., 68: 578-590, 1968.
- 10) Dajani, A.S., Tom, M.C. & Low, D.J.: Viridans, bacteriocins of alpha-hemolytic streptococci: Isolation, characterization, and partial purification. Antimicrob. Agents Chemoth., 9: 81-88, 1976.
- 11) Sanders, C.C., Nelson, G.E. & Sanders, W.E. Jr.: Bacterial interference 4. Epidemiological determinants of the antagonistic activity of the normal throat against group A streptococci. Infect. Immun., 16(2): 599-603, 1977.

- 12) 大井聖幸, 新川秀一, 末武光子, 石戸谷雅子, 平沢由紀子: 小児滲出性中耳炎における上咽頭細菌叢についての検討. 臨床耳科 17(2): 47-51, 1990.
- 13) Stenfors, L.E. & Raisanen, S.: Bacterial

attachment in vivo to epithelial cells of the nasopharynx during otitis media with effusion. J. Laryngol. Otol., 106: 111-115, 1992.

Participation in Causing O.M.E. with Nasopharyngeal α -*Streptococcus*

Isao FUJIMORI, Rei GOTO, Ken-ichi HISAMATSU, Izuru NOZAWA,

Jun OGINO & Yoshihiko MURAKAMI

Department of Otolaryngology, Yamanashi Medical University

Kazuhito KIKUSHIMA

Department of Otolaryngology, Yamanashi Red Cross Hospital

Toshihiko YAMADA

Department of Microbiology, Kajikazawa General Hospital

The role of normal pharyngeal flora in the defense mechanism against infections in the upper respiratory tract was studied in 50 children with otitis media with effusion (O.M.E.).

In the bacteriological study of the nasopharynx, the incidence of *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis* and group A *Streptococcus* was about 46%, 24%, 20%, 12% and 8%, respectively. The incidence of these species in the cases with O.M.E. was higher than that in the cases with chronic tonsillitis or control cases.

In 41 O.M.E. cases with α -streptococci (82%), the incidence of α -streptococci with inhibitory activity against 5 pathogens (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, group A *Streptococcus*) was examined. The detection rate of α -streptococcal strains with inhibitory activity against 5 pathogens derived from the nasopharynx in the cases with O.M.E. was significantly lower than that of the strain in the chronic tonsillitis cases and the control cases.

Moreover, the detection rate of inhibitory α -streptococci from the nasopharynx was lower than that of from the tonsil. These findings suggest that the decline of inhibitory activity against pathogens by normal flora in nasopharynx is one of the factors causing O.M.E.