

氏名 (本籍)	伊 藤 敬 子 (愛知県)
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学位授与番号	乙 第 1 0 1 7 号
学位授与日付	平成 7 年 12 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Bacteriology of chronic otitis media, chronic sinusitis, and paranasal mucopyocele in Japan
審 査 委 員	(主査) 教授 宮 田 英 雄 (副査) 教授 岡 伸 光 教授 渡 邊 邦 友

### 論 文 内 容 の 要 旨

中耳や副鼻腔の感染は、口腔内の常在菌叢の構成菌による内因性感染症の典型である。慢性の場合には、嫌気性菌を含む複数菌が重要な役割を演じていると指摘されている。これらの感染症の治療の際には、その病的細菌叢を熟知しておくことはきわめて有用と考えられる。ところが、慢性中耳炎については、日本の唯一のデータとして時に国際的に引用される一研究があるが、その研究で使用された手法は古く、もはやこの疾患の細菌叢の実態を反映した成績とは言えない。また、慢性副鼻腔炎・副鼻腔嚢胞の病的細菌叢について日本の研究者により発表されたEnglish language literatureはない。本研究の目的は、日本におけるこれらの中耳・副鼻腔の疾患の病的細菌叢の実態と分離菌の薬剤感受性を明らかにすることである。

#### 研究方法

##### 1. 対象と検体の採取法

- 1) 鼓膜穿孔のある慢性中耳炎患者30名からの31検体について検討した。耳漏(約0.1ml)を鼓室から無菌的に細い綿棒で採取し、直ちに嫌気性のenriched thioglycollate medium (ETG) 2ml中で耳漏浮遊液を作製した。
- 2) 慢性上顎洞炎患者15名からの術中採取の上顎洞貯留液(0.1~1ml) 10検体と上顎洞粘膜片(1.1~4.5g) 14検体について検討した。採取後、嫌気性輸送容器に収めた。
- 3) 副鼻腔嚢胞の患者15名(前頭洞3例、篩骨洞2例、蝶形骨洞2例、上顎洞8例)について検討した。術中に嚢胞から貯留液(3~8 ml)を穿刺吸引し、嫌気性輸送容器に収めた。

##### 2. 検体の処理と同定法

耳漏浮遊液、上顎洞あるいは嚢胞貯留液は十分混合し、また粘膜片は組織ホモジナイザー等を用いて粉碎した後、ETGで適宜希釈し、所定の希釈液0.1mlを7種の分離培地に塗抹した。全操作は検体採取後30分以内に終了した。好気性培養には、5%羊血液寒天培地、チョコレート培地、BTB乳糖寒天培地を用いた。37℃大気環境または5%炭酸ガス環境で48時間培養した。嫌気性培養には、paromomycin-vancomycin加BrucellaHK血液寒天培地、phenylethyl alcohol加BrucellaHK血液寒天培地、bacteroides bile esculin寒天培地、BrucellaHK血液寒天培地を用いた。嫌気性培養は嫌気性バッグ法で、37℃5~7日間行った。ETGによるバックアップ培養も実施した。同定はManual of Clinical Microbiologyに準じて行った。

##### 3. 嫌気性菌の薬剤感受性試験法

寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を求めた。使用薬剤は、ampicillin, amoxicillin/clavulanate, cefaclor, flomoxef, lomefloxacin, tobramycin, cefdinir, clarithromycin, clindamycin, minocyclineの10薬剤である。嫌気性培養は嫌気性チェンバー(82%N<sub>2</sub>, 10%CO<sub>2</sub>, 8%H<sub>2</sub>)を用い、37℃で48~72時間とした。

#### 結果と考察

- 1) 慢性中耳炎31耳の全てから好気性菌を、29%から嫌気性菌を分離した。総分離株数は97株であり、1耳あた

り平均3.1株であった。嫌気性菌では、嫌気性グラム陽性球菌および桿菌が多く分離されたが、*Prevotella*や*Fusobacterium*の嫌気性グラム陰性桿菌も相当分離された。菌量は29耳中25耳で1綿棒あたり10<sup>4</sup>cfu以上であった。慢性中耳炎は嫌気性菌を含む好気性菌主体の細菌叢であることが、明らかとなった。嫌気性菌の検出率は日本の以前の報告の8.2%よりはかなり高かった。しかし、外国のいくつかの報告よりは低かった。この原因については対象患者の背景、検体処理法を含めて再検討の余地を残した。

2) 慢性上顎洞炎の貯留液10検体中5検体から好気性菌が、6検体から嫌気性菌が分離された。総分離株数は28株、陽性1検体あたり平均3.5菌種であった。嫌気性グラム陰性桿菌と嫌気性グラム陽性球菌が優位であった。粘膜14検体中79%から好気性菌が、100%から嫌気性菌が分離された。総分離株数は53株で、1検体あたり平均3.8菌種であった。粘膜からの分離菌は、貯留液からの分離菌と異なり、嫌気性グラム陽性桿菌と好気性グラム陽性球菌が優位であった。慢性上顎洞炎は好気性菌を含む嫌気性菌主体の複数菌感染症であることが明らかとなった。嫌気性菌分離率は日本における最も高い分離率で、外国の著名な施設の分離率に匹敵した成績であった。この疾患において嫌気性グラム陽性桿菌が高率に分離されることはすでに指摘されているが、同様の結果が得られた。中でも高頻度に分離された*Propionibacterium*はこの疾患の病因において重要な役割を演じている可能性がある。

3) 副鼻腔嚢胞の貯留液15検体中、好気性菌・嫌気性菌はそれぞれ7検体から分離された。総分離株数は38株で、陽性1検体あたり平均4.2菌種であった。嫌気性グラム陰性桿菌が、好気性グラム陽性球菌や嫌気性グラム陽性桿菌とともに分離された。副鼻腔嚢胞は嫌気性菌と好気性菌を含む複数菌の細菌叢であることが明らかとなった。これまで好気性グラム陽性球菌が主体とされていた細菌叢は、嫌気性グラム陰性桿菌が主体の細菌叢であると修正されるべきであると考えられた。

4) これらの検体より分離した嫌気性菌の化学療法剤感受性を検討した結果、tobramycinとlomefloxacinに耐性であり、penicillin, cephalexin, macrolide, minocyclineなどには感受性であった。しかし一部に耐性株がみられた。

以上、慢性中耳炎、慢性副鼻腔炎および副鼻腔嚢胞はまさに嫌気性菌と好気性菌の複数菌による細菌叢であり、従来の報告と異なり、嫌気性グラム陰性桿菌の関与が大きいことが示された。これらの疾患の治療に際しては、嫌気性菌の存在とそれらの薬剤耐性を過小評価してはならない。

## 論文審査の結果の要旨

申請者 伊藤敬子は、慢性中耳炎、慢性副鼻腔炎および副鼻腔嚢胞に対して検体の輸送方法、培養方法に留意して細菌学的再検討を行った。その結果、これらの疾患は嫌気性菌と好気性菌の複数菌叢による感染症で、従来の報告と異なり、嫌気性グラム陰性桿菌の関与が大きいことを明らかにした。また、分離した嫌気性菌に対する化学療法剤の感受性も明らかにした。この知見は、耳鼻咽喉科感染症の進歩に少なからず寄与するものと認める。

---

### 〔主論文公表誌〕

Bacteriology of chronic otitis media, chronic sinusitis, and paranasal mucopyocele in Japan

平成7年6月発行 Clinical Infectious Diseases 20 (Suppl. 2) : 214~219