

小児より検出された *S. pneumoniae*, *H. influenzae* の 薬剤感受性に関する検討

富山 道夫

(豊栄市)

The antibiotic susceptibilities of clinical isolated *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in children

Michio TOMIYAMA,

Department of Otolaryngology, Tomiyama clinic

The drug sensitivity of 80 strains of *S. pneumoniae* and 111 strains of *H. influenzae* isolated from the children with otorhinolaryngological infections who visited this hospital was investigated and the following results were obtained in 1995 and 1999.

1. Currently, it is recommended to treat acute otitis media in children in the low risk group with 40 mg/kg and the high risk group with 80 mg/kg of amoxicillin (AMPC). The results of study conducted in 1999 supported this standard.
2. Comparison of the results obtained in 1995 with those obtained in 1999 indicated a change in MIC of ABPC in *S. pneumoniae* from 0.25 μ g/mL to 1 μ g/mL, indicating markedly increased resistance to the drug. However, excluding CPDX, *H. influenzae* showed the increase in resistance by 1 to 2 tubes only.
3. The detection rate of DRSP increased two times from 30% in 1995 to 60% in 1999. As to the ABPC-resistant *H. influenzae* demonstrated a tendency of gradual increase from 26% in 1995 to 36% in 1999 due to increased BLNAR.
4. It is considered necessary in the future to continuously observe the trends of DRSP and BLNAR carefully and at the same time to clinically investigate the efficacy, adverse reactions and compliance of chemotherapeutic agents, especially of AMPC as the treatment standards in acute otitis media in children.

はじめに

近年の小児耳鼻咽喉科領域感染症における問題点として、penicillin G insensitive *Streptococcus pneumoniae* (PISP), penicillin G resistant *S. pneumoniae* (PRSP) (以下 drug resistant *S. pneumoniae* : DRSP) や β -lactam

ase negative ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* (以下 BLNAR) による反復性中耳炎、難治性中耳炎があげられる^{1,2)}。これらの耐性菌に対して適切な化学療法を行うために、各種抗生物質の薬剤感受性を常に把握しておく必要があるが、これに関する報告は主に大

学病院など第3次病院におけるものがほとんどで^{1,3)}、実地医科における検討は少ない。そこで今回は当院を受診した小児より検出された *S. pneumoniae*, *H. influenzae* の薬剤感受性試験を行い、DRSP や BLNAR の動向について調査を行ったので報告する。

対象および方法

1995年と1999年に当院を受診した小児耳鼻咽喉科領域感染症症例より検出された *S. pneumoniae* 80株, *H. influenzae* 111株について検討した。内訳は1995年 *S. pneumoniae* 30株, *H. influenzae* 61株, 1999年 *S. pneumoniae* 50株, *H. influenzae* 50株で、由来材料は1995年耳漏20検体, 鼻漏8検体, 咽頭粘液60検体, 1999年耳漏17検体, 鼻漏9検体, 咽頭粘液68検体であった。年齢構成は1995年0~2歳26名(30%), 3~5歳40名(47%), 6歳以上20名(23%), 1999年0~2歳35名(39%), 3~5歳37名(41%), 6歳以上18名(20%)と、両年とも5歳以下の乳幼児が多い傾向を認めた。方法は、各種抗生物質に対する minimum inhibitory concentration (MIC) を、日本化学療法学会標準法⁴⁾に従い微量希釈法で測定した。測定を行った抗生物質は、1995年 penicillin G (PCG), ampicillin (ABPC), cefditoren (CDTR), cefpodoxime (CPDX), cefdinir (CFDN), 1999年 PCG, ABPC, CDTR, cefcapene (CFPN), CPDX, CFDN, faropenem (FRPM) である。*H. influenzae* についてはニトロセフィン法にて β -lactamase の産生能を測定した。PcG に対する MIC が 0.125~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の株を PISP, 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株を PRSP, ABPC に対する MIC が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株を ABPC 耐性 *H. influenzae* とし^{1,5)}、薬剤感受性の推移と DRSP, BLNAR の検出頻度について検討した。MIC の比較では2管以上の差を有意とした。解析方法は χ^2 検定を用いた。

結 果

1) 1999年に検出された *S. pneumoniae* と *H. influenzae* の薬剤感受性

S. pneumoniae は、FRPM, CDTR, ABPC の順に良好な感受性を示した。ABPC については、0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の PSSP が22株, 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の PISP が11株と2峰性の分布をとった (Fig. 1)。DRSP に対しては、FRPM が MIC500.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC900.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と最も強い抗菌力を示した (Fig. 2)。*H. influenzae* は、CDTR, CFPN に良好な感受性を示した。ABPC については、MIC0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の ABPC 感受性株が50株中32株で64%を占めた。MIC1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の ABPC 耐性株は18株(36%)認めたが、4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ より大きい高度耐性株は2株(2%)のみであった (Fig. 3)。

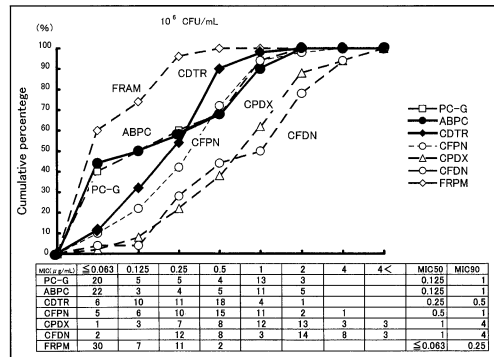


Fig. 1 Susceptibilities of *S. pneumoniae* to various antibiotics in 1999 (n=50).

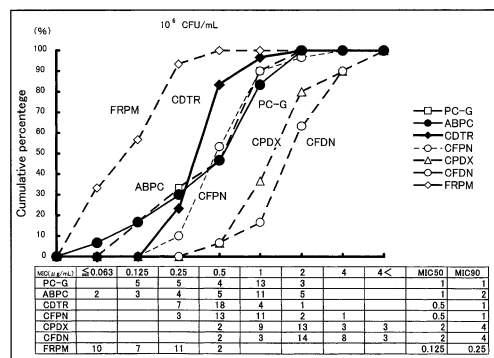


Fig. 2 Susceptibilities of DRSP to various antibiotics in 1999 (n=30).

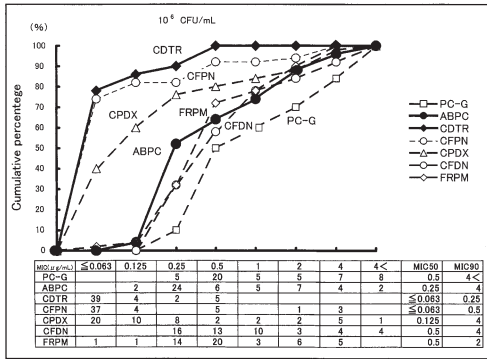


Fig. 3 Susceptibilities of *H. influenzae* to various antibiotics in 1999 (n=50).

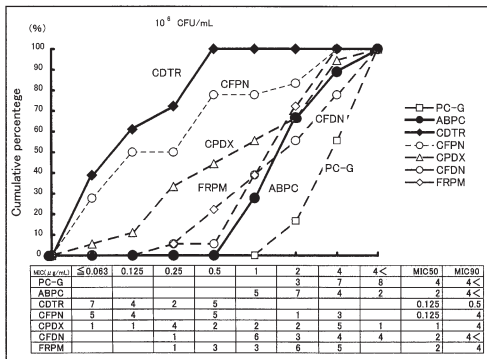


Fig. 4 Susceptibilities of ampicillin resistant *H. influenzae* to various antibiotics in 1999 (n=18).

ABPC 耐性 *H. influenzae* については、ABPC に対する MIC が $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ より大きい数値を示した 1 株が β -lactamase 産生菌で、その他は BLNAR であった。薬剤感受性に関しては、CDTR が MIC500.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC900.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と最も強い抗菌力を示した (Fig. 4)。

2) 1995 年と 1999 年における薬剤感受性および DRSP, ABPC 耐性 *H. influenzae* の検出頻度の比較

S. pneumoniae の薬剤感受性について、1995 年と 1999 年を比較すると、MIC90 は CDTR を除いていずれも 2 管から 3 管有意に上昇し顕著に耐性化した (Table 1)。DRSP に関しては、MIC90 は CPDX を除いて同じ数値であったが、MIC50 はいずれの抗生物質も 1 管から 2 管の上昇を示した (Table 2)。DRSP の検出頻度は、1995 年 30 株中 9 株 30% から 1999 年 50 株中 30 株 60% と倍増した (χ^2 : $P < 0.05$)。1999 年には、1995 年に検出されなかった PRSP が 3 株検出された (Fig. 5)。*H. influenzae* の薬剤感受性について、CPDX は MIC90 が $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ から $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ と顕著に耐性化した、その他の抗生物質は 1 管から 2 管の上昇にとどまった (Table 3)。ABPC 耐

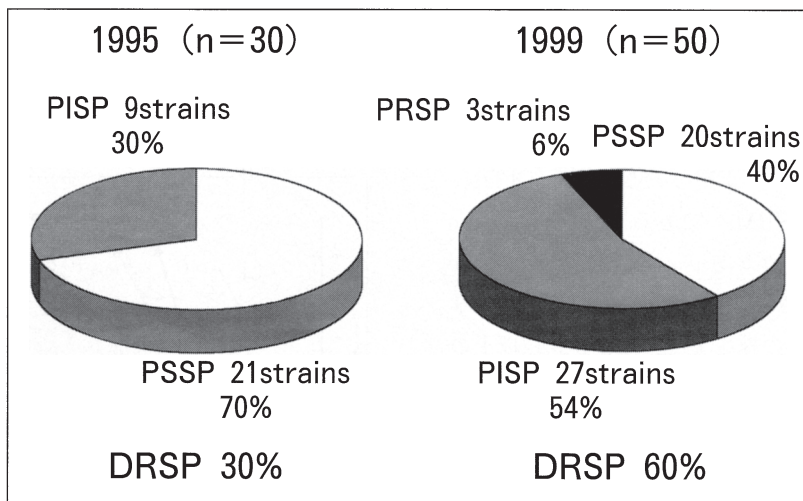


Fig. 5 Change between 1995 and 1999 in prevalence of DRSP to all *S. pneumoniae* strains.

性 *H. influenzae* に関しても同様に CPDX は MIC₉₀ が 0.5 μg/mL から 4 μg/mL と顕著に耐性化した。その他の抗生物質の MIC₅₀ はいずれも 1 管のみ上昇した (Table 4)。ABPC 耐性 *H. influenzae* の検出頻度は、1995 年 61 株中 24 株 26% から 1999 年 50 株中 18 株 36% と徐々に増加する傾向を認めた。β-lactamase

産生株は 1995 年 3 株、1999 年 1 株と少数であり、BLNAR の検出頻度が 1995 年 13 株 21% から 1999 年 17 株 34% と増加した (Fig. 6)。

考 察

小児急性中耳炎は適切な抗生物質療法および局所治療により治癒する予後良好な疾患であ

Table 1 Yearly changes of susceptibilities against *S. pneumoniae*.

| | 1995 | | 1999 | |
|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | MIC (μg/ml) | | MIC (μg/ml) | |
| | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
| PC-G | ≤0.063 | 0.125 | 0.125 | 1 |
| ABPC | ≤0.063 | 0.25 | 0.125 | 1 |
| CDTR | 0.125 | 0.25 | 0.25 | 0.5 |
| CPDX | 0.5 | 1 | 1 | 4 |
| CFDN | 0.25 | 1 | 1 | 4 |
| | n=30 | | n=50 | |

Table 3 Yearly changes of susceptibilities against *H. influenzae*.

| | 1995 | | 1999 | |
|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | MIC (μg/ml) | | MIC (μg/ml) | |
| | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
| PC-G | 0.5 | 4 | 0.5 | 4< |
| ABPC | 0.25 | 2 | 0.25 | 4 |
| CDTR | ≤0.063 | ≤0.063 | ≤0.063 | 0.25 |
| CPDX | 0.125 | 0.5 | 0.125 | 4 |
| CFDN | 0.5 | 1 | 0.5 | 4 |
| | n=61 | | n=50 | |

Table 2 Yearly changes of susceptibilities against DRSP.

| | 1995 | | 1999 | |
|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | MIC (μg/ml) | | MIC (μg/ml) | |
| | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
| PC-G | 0.125 | 1 | 1 | 1 |
| ABPC | 0.25 | 2 | 1 | 2 |
| CDTR | 0.25 | 1 | 0.5 | 1 |
| CPDX | 1 | 2 | 2 | 4 |
| CFDN | 0.5 | 4 | 2 | 4 |
| | n=9 | | n=30 | |

Table 4 Yearly changes of susceptibilities against ampicillin resistant *H. influenzae*.

| | 1995 | | 1999 | |
|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | MIC (μg/ml) | | MIC (μg/ml) | |
| | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
| PC-G | 2 | 4< | 4 | 4< |
| ABPC | 1 | 4< | 2 | 4< |
| CDTR | ≤0.063 | 0.25 | 0.125 | 0.5 |
| CPDX | 0.25 | 0.5 | 1 | 4 |
| CFDN | 1 | 2 | 2 | 4< |
| | n=16 | | n=18 | |

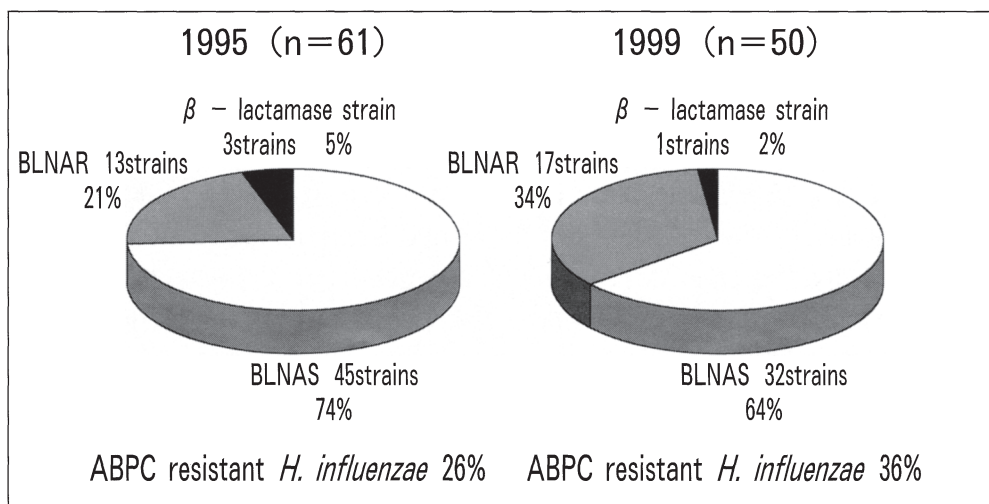


Fig. 6 Change between 1995 and 1999 in prevalence of ampicillin resistant *H. influenzae* to all *H. influenzae* strains.

たが⁶⁾、近年小児急性中耳炎例において頻繁に反復を繰り返す症例や入院を要する重症例が増加しており、その一因として急性中耳炎の主な起炎菌である *S. pneumoniae*, *H. influenzae* の耐性化があげられている^{1,2)}。これに伴い両菌の薬剤感受性に関する報告が散見されるが^{1,3)}、実地医科における耐性菌の年次推移に関する検討は少ない。そこで今回は DRSP や BLNAR の動向を把握し、小児急性中耳炎に対し適切な抗生物質療法を行う指標とする目的で薬剤感受性試験を行った。

小児急性中耳炎の第一選択剤としては本来 ABPC が推奨されていたが⁷⁾、ペニシリンの苦みに伴う服薬性の低下と下痢などの消化器症状が問題となるため、1990 年以降 cefterum や CFDN など内服しやすく副作用の頻度の少ない new oral cephem の出現に伴い、これらの薬剤を用いる方法が報告されてきた^{8,9)}。しかし、近年の急増する DRSP への対策として 1999 年に米国疾病管理センターより amoxicillin (AMPC) を中心とした治療勧告が提唱された¹⁰⁾。本邦でも 2000 年に山中らの成書に、AMPC, clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) による急性中耳炎の抗生物質療法の基準が記載され、ペニシリン系抗生物質の見直しが行われている¹¹⁾。これによると第一選択剤として、3 歳以上の単発のいわゆる low risk 症例では AMPC を 40mg/kg と常用量、2 歳未満の反復性中耳炎などのいわゆる high risk 症例では AMPC を 80mg/kg と倍量使用もしくは CVA/AMPC を 40mg/kg 使用する方法を推奨している。中耳貯留液中濃度は、AMPC40mg/kg 使用でピーク濃度が 1~6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AMPC75 mg/kg 使用で投与後 4 時間後も 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上維持できるとされ¹⁰⁾、AMPC による治療が無効であった場合の第二選択剤としては、CDTR, FRPM や点滴静注製剤をあげている¹¹⁾。

山中らの成書に記載された治療基準を、第一選択剤について今回の結果より検討すると、ま

ず *S. pneumoniae* に関して、ABPC の薬剤感受性は MIC0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の PSSP が 22 株、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の PISP が 11 株と 2 峰性の分布をとった。ABPC と AMPC の抗菌域は同一であり AMPC の中耳貯留液中濃度と今回の ABPC に対する MIC を比較検討すると、主に low risk 症例で検出される PSSP¹²⁾ は AMPC の常用量使用で除菌可能である。主に high risk 症例で検出される株である PISP¹²⁾ は AMPC の倍量使用で除菌可能と思われる、AMPC を用いた治療基準が適当であることを支持する結果と考える。次に *H. influenzae* に関して、ABPC の薬剤感受性は、MIC0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の ABPC 感受性株が 50 株中 32 株で 64% を占め、MIC1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の ABPC 耐性株は 18 株 (36%) で、4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ より大きい高度耐性株は 2 株 (2%) のみであった。*S. pneumoniae* と同様に AMPC の中耳貯留液中濃度と今回の ABPC に対する MIC を比較検討すると、主に low risk 症例で検出される ABPC 感受性株¹²⁾ は AMPC の常用量使用で除菌可能である。主に high risk 症例で検出される株である ABPC 耐性株¹²⁾ は、AMPC の倍量使用で MIC4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ より大きい少数の高度耐性株を除いて除菌可能と思われる。*S. pneumoniae* と同様に AMPC を用いた治療基準は適当であると考えられる。今後はこの治療基準に関して、有効性および下痢などの副作用の頻度、服薬性について臨床的検討を行う必要がある。

AMPC による治療が無効で、DRSP や ABPC 耐性 *H. influenzae* が検出された場合の第二選択剤について今回の結果より検討すると、まず DRSP に関して最も強い抗菌力を示した FRPM の MIC₉₀ は 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。FRPM の中耳貯留液中濃度に関する報告はなく、常用量使用で上顎洞粘膜組織内濃度は 0.05 ~ 0.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である¹³⁾。急性中耳炎は鼻咽腔よりの経耳管感染によって生じる疾患であり、治療に当たって鼻腔、副鼻腔の感染を制御する

必要があるが、FRPM に関し DRSP の MIC90 と上顎洞粘膜組織内濃度を比較すると、常用量では MIC90 を超える濃度は得られず副鼻腔の DRSP の除菌は難しいものと考えられる。DRSP に対する有効性が期待される CDTR⁹⁾ の MIC90 は $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。常用量の CDTR の組織移行は中耳貯留液中濃度 $0.39 \sim 0.8 \mu\text{g}/\text{mL}$ ¹⁴⁾、上顎洞粘膜組織内濃度 $0.16 \sim 0.48 \mu\text{g}/\text{mL}$ ¹⁵⁾ であり、FRPM と同様に常用量では中耳、副鼻腔の DRSP の除菌は難しいことが予想される。したがって両薬剤を DRSP による小児急性中耳炎症例に投与する際には、常用量より増量して使用する必要がある。次に ABPC 耐性 H. influenzae に関して最も強い抗菌力を示した CDTR の MIC90 は $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。CDTR の組織内濃度は、常用量では中耳、副鼻腔の ABPC 耐性 H. influenzae を除菌するに充分とは言えず、DRSP と同様に常用量より増量して投与する必要がある。FRPM、CDTR は MIC の比較では AMPC より優れているものの、本来の殺菌力や組織移行性では AMPC より劣るため、第一選択剤とはならない¹⁶⁾ ことに注意を要する。

1995 年と 1999 年の薬剤感受性および耐性菌の検出頻度を比較すると、まず S. pneumoniae について MIC90 が CDTR を除いていずれも有意に上昇し顕著に耐性化した。DRSP の MIC90 は CPDX を除いて両年とも同じ数値であったことより、DRSP の中で高度耐性側に分布していた株の耐性度はほぼ同様に推移し、S. pneumoniae の中で感受性側に分布していた PSSP が耐性側に移行したことが考えられる。ただし、1999 年には 1995 年に検出されなかった PRSP が 3 株検出されたことより、DRSP の中で高度耐性側に分布していた株が、徐々にではあるが耐性度を高めている可能性はある。また DRSP の MIC50 がいずれの抗生物質も 1 管から 2 管上昇しており、DRSP の中で比較的耐性度の低い株が徐々に耐性側に移行

している傾向もうかがえる。以上の結果を反映し DRSP は 1999 年に 1995 年と比較し倍の検出頻度を示した。1998 年度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は DRSP の検出頻度が、実地医科で 53%、病院で 47.7% と若干ではあるが実地医科がより高い頻度であった⁹⁾。2 歳以下の症例で DRSP の検出頻度は高く¹²⁾、この 2 歳以下の新鮮な感染症症例が受診する頻度が病院に比べ高いと思われる実地医科を中心として、現在急速に DRSP が増加している可能性があり、今後の動向に充分注意する必要がある。

H. influenzae の薬剤感受性について、CPDX は MIC90 が $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ から $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ と顕著に耐性化した。これは CPDX が他の new oral cephem に比べ下痢の頻度が少ない¹⁷⁾ ために当院において頻回に使用していたことが原因と考えられる。その他の抗生物質に関しては 1 管から 2 管の MIC の上昇にとどまり、緩やかに耐性化が進む傾向がみられた。ABPC 耐性 H. influenzae についても同様に CPDX を除いて MIC50 がいずれも 1 管上昇し、比較的耐性度の低い株が徐々に耐性側に移行する傾向を認めた。以上の結果を反映し、ABPC 耐性 H. influenzae の検出頻度は 1995 年 26% から 1999 年 36% と緩やかに推移し、その原因は BLNAR の増加であった。今後 ABPC 耐性 H. influenzae に関しては、BLNAR を中心に動向を観察していく必要がある。

今回の検討により、小児急性中耳炎の治療に当たりペニシリン系抗生物質を見直し、AMPC を中心とした治療戦略を立てる必要があると思われた。また AMPC が無効であった場合の第 2 選択剤として紺野¹⁶⁾ は CDTR の倍量使用を推奨しているが、今回の検討結果はこれを支持するものと考えられた。今後は DRSP や BLNAR の動向を引き続き注意深く経過観察するとともに、山中らの成書に記載された小児急性中耳炎に対する AMPC を中心とした治

療基準¹¹⁾に関して、臨床的検討を行う必要があると考えている。

ま と め

1995年と1999年に、小児より検出された *S. pneumoniae* 80株、*H. influenzae* 111株を対象として薬剤感受性試験を行い、以下の結果を得た。

1. 現在小児急性中耳炎に対して、AMPCをlow risk症例では40mg/kg、high risk症例では80mg/kg使用する方法が推奨されているが、1999年の試験ではこの基準を支持する結果を得た。

2. 1995年と1999年の比較では、*S. pneumoniae*はABPCに対するMIC90が0.25μg/mLから1μg/mLと推移し、顕著に耐性化した。*H. influenzae*は、CPDXを除いて1~2管の上昇にとどまった。

3. DRSPの検出頻度は、1995年30%から1999年60%と倍増した。ABPC耐性*H. influenzae*は、1995年26%から1999年36%と徐々に増加する傾向を認め、その原因はBLNARの増加であった。

4. 今後はDRSPやBLNARの動向を引き続き注意深く経過観察するとともに、小児急性中耳炎に対するAMPCを中心とした治療基準に関して、有効性および副作用、服薬性について臨床的検討を行う必要があると思われた。

参 考 文 献

- 1) 関 秀俊, 笠原善仁: インフルエンザ菌の薬剤耐性. 小児科 40: 1455-1462, 1999.
- 2) 富山道夫: 小児急性中耳炎に対する cefditoren-pivoxil の細菌学的検討. Ther. Res. 19: 1284-1291, 1998.
- 3) 河野聖美, 高山幹子, 石井哲夫, 他: 当教室におけるペニシリン耐性肺炎球菌の検出頻度. 日耳鼻感染症研会誌 13: 19-23, 1995.
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. Chemotherapy 29: 76-79, 1981.
- 5) 馬場駿吉, 高坂知節, 市川銀一郎, 他: 第2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. 日耳鼻感染症研究会誌 18: 48-63, 2000.
- 6) 富山道夫: 小児急性中耳炎症例における cefaclor と fosfomycin 点耳液併用療法による治療経過とその遷延化および再発因子について. 日耳鼻 96: 1133-1140, 1993.
- 7) 馬場駿吉: 急性化膿性中耳炎. 耳鼻咽喉科診断治療体系. 野村恭也 編, 講談社: 72-75, 1987.
- 8) 鯨坂孝二, 福田勝則, 大山 勝: CFTM-PI の耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床効果. 日耳鼻感染症研究会誌 8: 140-143, 1990.
- 9) 川口隆明, 加藤 寛: 小児急性中耳炎におけるCFDN細粒の臨床効果の検討. 日耳鼻感染症研究会誌 12: 131-134, 1994.
- 10) Dowell S., Bulter JC., Giebink GS., et al: Acute otitis media: management and surveillance in era of pneumococcal resistance-a report from the Drug-resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. Pediatr Infect Dis J 18: 1-9, 1999.
- 11) 保富宗城: 急性中耳炎の薬物療法. 変貌する急性中耳炎 - ペニシリン耐性肺炎球菌性中耳炎の現状と対策 -. 山中 昇 編, 金原出版: 154-159, 2000.
- 12) 末武光子: 急性中耳炎病態の変貌. 変貌する急性中耳炎 - ペニシリン耐性肺炎球菌性中耳炎の現状と対策 -. 山中 昇 編, 金原出版: 40-52, 2000.
- 13) 馬場駿吉, 宮本直哉, 永田総一郎, 他: SY5555 の耳鼻咽喉科領域各種組織移行性に関する研究. 耳鼻 40: 479-487, 1994.
- 14) 杉田麟也: 小児急性中耳炎検出菌と薬剤感受性 - 耐性肺炎球菌を中心 -. JOHNS 13: 1139-1145, 1997.
- 15) 新川 敦, 木村栄成, 橋田 豊, 他: 耳鼻咽喉

科領域における ME1207 の基礎的・臨床的検討.

Chemotherapy40 (S-2) : 627-635, 1992.

- 16) 紺野昌俊 : 繰り返す小児の気道感染症と中耳炎.
東京小児科医会報 18 : 3-7, 1999.
- 17) 砂川慶介, 川原清美, 松岡誠治, 他 : 抗菌性化学療法薬とその周辺 —セフェム・オキサセフェム系—. 化学療法の領域 12 (S-1) : 18-28, 1996.

連絡先 : 富山道夫

〒950-3313 豊栄市太田 5594-3

とみやま医院

TEL 025-388-8733 FAX 025-388-1187