

ランチョン

耳鼻咽喉科感染症における耐性菌の現状と外来での対策 — たかが鼻水，されど鼻水 —

杉田 麟也

医療法人 社団順風会 杉田耳鼻咽喉科

How to Protect for Spread of PISP PRSP and BLNAR H.influenzae Infection in General Practice Settings. When Resistant Bacteria Spread, Mucous Works Important.

Rinya SUGITA

Sugita ENT

PISP, PRSP and BLNAR H. influenzae spread over the parents, grandparents as well as infants and young children. The infection course sneezes, and a cough is a cause and droplet infection. Choose of antibiotics when doctor treat AOM and rhinosinusitis to prevent familial cross-infection at parents and children interval and infection between children in a nursery school in home is important. An experimental treatment without conventional grounds is null and void. By the AOM, the author use AMPC+AMPC/CVA (AMPC 50-60 mg/kg/day, by minute 2) for the first line. When this prescription is null and void, the author administer CDTR 9-15mg/kg/day by minute 3.

One of the respiratory new kinollon, Gatifloxacin, is very effective for adult acute sinusitis (including PISP, PRSP and BLNAR).

はじめに

耳鼻咽喉科領域の急性感染症の主要な原因菌は肺炎球菌，インフルエンザ菌，A群溶血性連鎖球菌，M.B. catarrhalis，および黄色ブドウ球菌などである。インフルエンザ菌のなかでもβ-ラクタマーゼ産生によりペニシリンの働きを阻害する菌株の存在はよく知られている。しかし，近年肺炎球菌およびインフルエンザ菌にβ-ラクタマーゼ産生によらない耐性菌が急激に増加し乳幼児のみならず健康成人にも蔓延している。

これらの細菌の耐性機序はpenicillin-binding proteinの変異によるもので，従来の経験的治療

が効かない重症感染症である。すなわちPISP，PRSPあるいはマクロライド耐性菌と呼ばれる多剤耐性肺炎球菌 (Drug resistant S. pneumoniae : DRSP) とBLNAR (β-Lactamase negative ABPC resistant) H. influenzaeであり，感染経路は鼻水や後鼻漏がくしゃみや咳により飛び散る飛沫感染と考えられる。

また，DRSPおよびBLNAR感染症の臨床的特徴は反復性，難治性である。

本稿では，耐性菌の現状と，これ以上に耐性菌を拡散させないための対策を述べる。

1. 乳幼児急性化膿性中耳炎および鼻副鼻腔炎からの検出菌

0歳から4歳、特に生後10ヶ月ぐらいから2歳前後の乳幼児が急性化膿性中耳炎の中心である。鼓膜切開術を行い石神式吸引装置を使用して中耳腔から中耳炎分泌物を吸引採取したものを細菌検査の検体とする。肺炎球菌やインフルエンザ菌は乾燥や栄養要求が厳しいので滅菌試験管にTCS brothを分注し、検査開始まで4度C以下で保存する。

200症例から221株を分離同定した (Table 1)。主要な検出菌は肺炎球菌 (34.8%) とインフルエンザ菌 (57%) である。

肺炎球菌のうちPCGのMIC \geq 0.06 μ g/mlである感性株 (PSSP) は27.3%で残りの72.7%がPISP, PRSPである。

インフルエンザ菌の49.2%は感性株のBLNASであるが、40.5%はlow BLNARとBLNARで、10%程度が β -ラクタマーゼ産生耐性菌である。

次に鼻副鼻腔炎の検出菌であるが、乳幼児の膿性鼻汁 (中鼻道からの流出を内視鏡で確認し、さらに7-10日以上継続しているもの) を石神式吸

引装置を使用して採取したものを検体とした。

菌量 \geq 105/CFUを有意な細菌とした。389例から559株を検出した。急性化膿性中耳炎と異なり複数菌検出例が多いことが特徴である。肺炎球菌41%, インフルエンザ菌37.7%およびM. catarrhalis21.1%の検出率である (Table 2)。

肺炎球菌のうち65.9%がPISP, PRSP, インフルエンザ菌の29.3%がBLNAR, 8.1%がlow BLNARである。

2. DRSP, BLNARの経年的推移と年齢別検出状況

著者は1988年に第1例目のPISP中耳炎を経験し本研究会誌に報告した¹⁾。その後、開業医たちと肺炎球菌と中耳炎研究会を創設しDRSPの経年的変化やどのような抗菌剤が有効であるか、さらにDRSP感染症の臨床的意味合いを検討してきた。

Table 1 Microorganism isolated from pediatric acute otitis media

Most patients were under 3 years old. Main pathogen were S. pneumoniae and H. influenzae. PISP and PRSP accounted for 72.7% of all pneumococci. BLNAR, and low BLNAR accounted for 40.5% of all H.influenzae

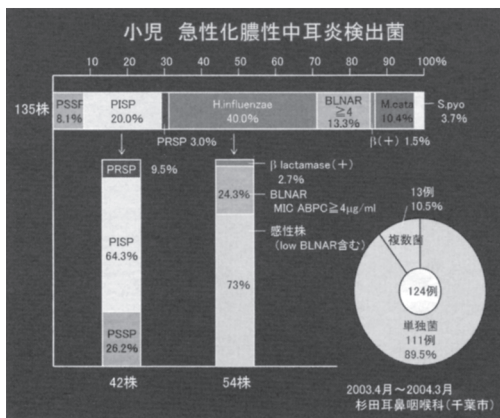


Table 2 Bacteria isolated from pediatric rhinosinusitis

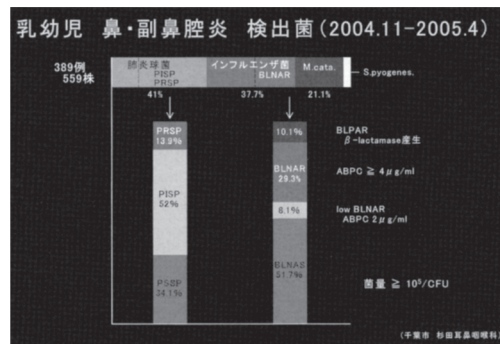
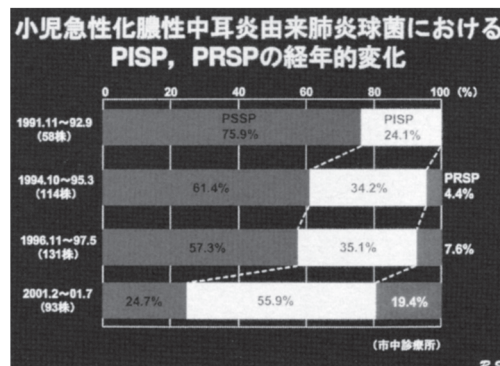


Table 3 An aging change of detection ratio of PISP and PRSP in cases of AOM



1991年-1992年は急性中耳炎症例の8%, 肺炎球菌の24.1%からPISPが検出された (Table 3). このころは講演会で話をしても理解されず, 私も同じような経験があると発言する耳鼻科医は存在せず, 小児科医からは耳鼻科の医者からPISP感染症の話をしきくとは思わなかったとするコメントをもらったことが印象的であった.

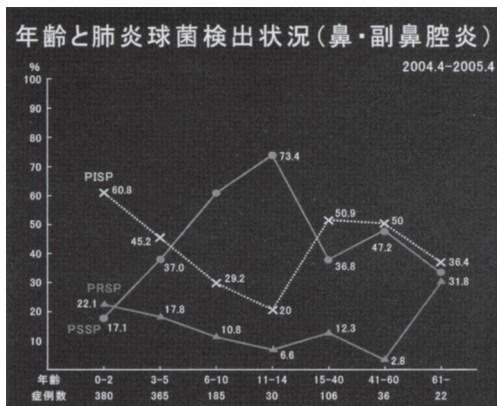
その後着実にDRSPは増加し2001年には75%がPISP, PRSPとなり, 2004-2005年も大きな変化がなく頭打ちの状態である.

一方, BLNARは1998年ごろから検出されるようになり2001年には15.2%であったのが2004-2005年では2倍の30.2%, さらにlow BLNARも10.3%と増加してきた.

著者の診療所での1年間の検査成績に基づきPISP, PRSPおよびBLNARなどの年齢ごとの検出状況を示す (Table 4). PISP, PRSPはそれぞれ0-2歳で肺炎球菌の60.8%と22.1%で肺炎球菌の約83%を占める. 年齢が高くなるにつれ検出率が低下し, 後述のごとく青壮年で再び増加する. 抗菌剤選択の際も年齢を十分に考慮することが大切となる.

インフルエンザ菌のうちABPCのMIC 1 µg/ml以下の感性株は各年齢層で50%台であり著しい違いがない. BLNARも年齢層での明らかな差異が見られず満遍なく検出されている.

Table 4 Correlation between patients age and detection ratio of PISP and PRSP



3. 成人の急性細菌性副鼻腔炎検出菌

DRSP感染症は乳幼児に特異的なものと考えられていた. しかし, 1998年ごろから健康成人の急性細菌性副鼻腔炎症例からDRSPが検出されるようになった. 著者はDRSPを検出した症例の子供たちのカルテを調査し多くの症例で乳幼児がDRSP中耳炎や鼻副鼻腔炎に現在罹患中であったりきわめて近い過去に治療していたことが判明し, しかも保護者は30歳代の女性が多いことなどから家庭内交差感染を推測した²⁾ (Table 5)

成人の急性細菌性副鼻腔炎の検出菌は152例, 169株 (菌量 ≥ 105/CFU) で, 肺炎球菌30.8%, インフルエンザ菌37.9%, M.catarrhalis31.3%である. PISP, PRSPはそれぞれ, 46.2%, 13.4%であり, BLNARは31.5%, low BLNARha10.9%で前述の乳幼児と比較するとほとんど同じ耐性菌検出率である. 子供のみならず成人にもDRSP, BLNARが蔓延していることがよくわかる.

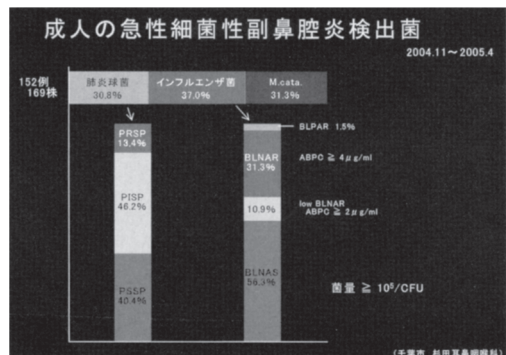
4. 耐性菌蔓延の感染経路

肺炎球菌は飛沫感染により人から人へと伝播する. 幼児では上咽頭に本菌が感染すると, 感染後1ヶ月以内にその15%が発症する (たいていは中耳炎). 冬期に多く, 潜伏期間は1-3日と短期間である.

インフルエンザ菌は上気道に常在し, 直接の接

Table 5 Bacteria isolated from adults with acute bacterial sinusitis

PISP accounted 46.2% and PRSP 13.4% of all Pneumococci and BLNAR H. influenzae accounted 31.5% of H.influenzae.



触や、くしゃみに伴う小滴の吸入により人から人へと伝播する。伝播部位は飛沫が短距離に飛び散り、人の結膜、鼻粘膜、口に沈着して感染する。保育園児、混みあった環境で生活している小児、人工哺乳の乳幼児により多い。

このように鼻水や後鼻漏が咳やくしゃみで飛沫となり1メートル以内に飛散して結膜、鼻咽頭粘膜に付着、感染する。したがって鼻水を停止させることが大切と思われるが小児科医を中心にして鼻水に対しては抗菌剤を投与すべきではない、安易な抗菌剤の使用は耐性菌を増加させる原因になるとする考えが根強い。

著者は診療中に幼児のくしゃみを浴び飛沫が目に入ることを何回か経験している。直ちに水道水で洗眼すればよいのだが忘れていると夕刻から夜に眼脂が出て細菌性結膜炎を発症することがある。

患者から医師への飛沫感染の可能性を証明するためのテストを試みた。副鼻腔炎の中鼻道から膿性鼻汁を採取して細菌培養をし、同時に患者の顔前50cmにおいた血液寒天平板に向かって咳をさせる。その患者の診療が終了直後に医師の両方の手のひらを手形をした血液寒天平板に押し当て手のひらに付着している細菌を検査する。すると、中鼻道膿汁から検出した菌と同じ細菌が顔前50cmの平板、さらに医師の手のひらからも検出され、しかも患者に近い左手からのほうが右手よりも菌量が多いことが判明した³⁾。

成人の急性細菌性副鼻腔炎患者は30歳代の女性が多い。その理由として近年は結婚年齢が高く30歳代でも2-3歳児の親が少なくない上に、低年齢者は抱かれることが多く、母親など保護者に至近距離から咳やくしゃみを浴びせ、肺炎球菌、インフルエンザ菌およびM. catarrhalisを散布する。

5. 家庭内交差感染

子供がPISP, PRSP感染症に罹患し、その2-4週以内に保護者が急性副鼻腔炎や鼻咽頭炎に感染したとき両者から検出した肺炎球菌の血清型、さらにパルスフィールド電気泳動のパターンを比較して菌の同一性を検討した。その結果は25家族、

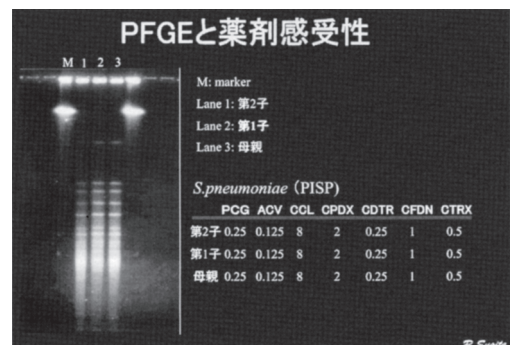
29pairのうち18pair (62.1%) の血清型およびパルスフィールド電気泳動のパターンが同じであり、同一の菌株で感染が生じていると考えられた⁴⁾。また、インフルエンザ菌とM. catarrhalisもそれぞれ18pair中の14 (77.8%)、8 pair中4が完全に同一の細菌であった^{5), 6)}。たとえば34歳の母親が急性副鼻腔炎に罹患し鼻汁から23型PISPを検出、母が発症する前にすでに鼻水が出ていた2歳と4歳児からも同じ23型PISPを検出しパルスフィールド電気泳動検査は完全に同一のパターンであり家庭内での交差感染と考えられた (Table 6)。同じことが、同居していない祖父と1歳、と3歳の間でも確認されている。以上のことから多くの症例は子供の鼻副鼻腔炎の原因菌が飛沫となり父母に降りかかり感染を引き起こす元となっていると推測される。飛沫が原因で生じる家庭内での交差感染の連鎖を断ち切るためにも継続する膿性鼻汁を的確な抗菌剤投与で停止させることが大切である (Fig. 1)。

6. 急性化膿性中耳炎と反復性

急性中耳炎は乳幼児が罹患しやすい疾患であるがABPCやAMPCを投与しておけば β -lactamase産生インフルエンザ菌を除外すれば間違いなく治

Table 6 Cases suspected of having familial cross infection

PISP (serotype 23) was isolated from a mother and her 2 children. The MIC and pulse-field electrophoretic pattern were identical between the mother and the children. The disease seems to have been transmitted from the children to the mother.



癒してきた。しかし、1988年以後PCを投与すると耳漏はすぐに停止するが投与を中止すると短期日で再発、上咽頭に付着したPISPも除菌され難く、2歳未満、保育所通園中、さらにIgG2が低下している症例が増加している。

著者の診療所で2003. 4 - 2004. 3 に治療した中耳から膿汁が流出した143例の治療効果と反復性を調査してみたところ、85例 (59.5%) は反復することなく治癒していた。58例 (40.5%) は6ヶ月間に3回以上中耳炎に罹患、143例中の27例 (18.8%) は極めて短期日のうちに中耳炎を反復し、保護者のみならず医師もおも戸惑わせた。この27例のうち26例は2歳未満、保育所へ通園中が17例 (問診漏れもある)、IgG2の低下が6例 (コストの問題で一部しか検査できず) であった⁷⁾ (Table 7)。全例で中耳分泌液の細菌検査を行い、薬剤感受性検査はMIC測定をして抗菌剤選択をし

ているにもかかわらず、さらに抗菌剤の投与量や投与方法を考えているにもかかわらず2歳未満児は難治性反復性である。

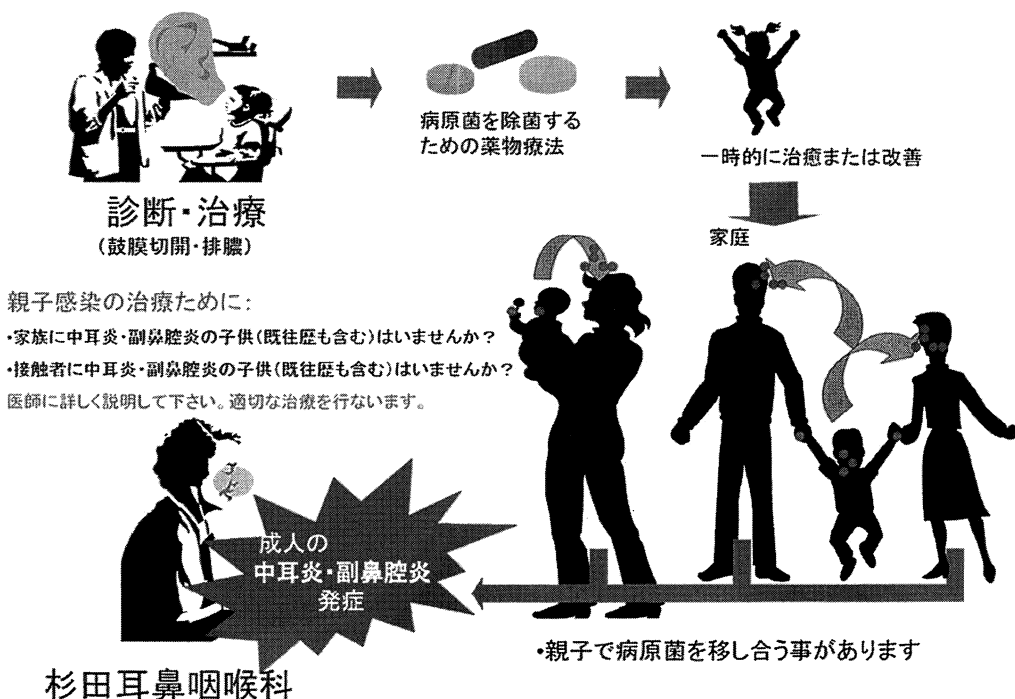
7. 診療所での耐性菌対策

わが国では感染症に対してはセフェム系抗菌剤を投与しておけば安心とする医師が多い。ペニシリン系はセフェム系と比較して弱いと考えられがちであるが、ペニシリンの投与量が少なすぎるのではなだろうか。ペニシリン系は細菌の細胞壁合成阻害をおこない殺菌作用があり細菌に対する選択毒性が強い。また宿主への影響は少なく、副作用も少ないうえに大量を安全に使用が可能である。

1) 抗菌剤の使い分け

抗菌剤ごとの臨床効果を肺炎球菌、インフルエンザ菌を耳漏から検出した症例に分類して示す。効果判定の基準は耳漏停止の有無としたものである。

小児中耳炎・副鼻腔炎が成人に關与する事があります



杉田耳鼻咽喉科

Fig 1 Familial cross-infection

This poster illustrating the risk of transmission of the pathogen from children to parents at home,

PISPを中心とした肺炎球菌が原因菌である症例ではペニシリン系のオグメンチンとワイドシリンを併用した場合、94例中87例(92.5%)で、セフェム系のセフジトレンピボキシル(メイアクト)では38例中26例(68.4%)、セフカペン(フロモックス)は10例中5例(50%)で耳漏が3-5日以内に停止した(Table 8).

インフルエンザ菌が原因菌(BLNAR, low BLNAR, β -Lactamase産生菌, を含む)の場合は、オグメンチンとワイドシリンの併用、分2投与で80例中40例(50%)、メイアクトでは57例中50%(87%)、フロモックス18例中16例(88%)の有効率であった(Table 9).

上述の臨床成績から中耳炎の治療の薬剤選択は1剤だけですべての原因菌に対応することは難しく使い分けが必要になることがわかる.

同様に、乳幼児の鼻副鼻腔炎の鼻汁、後鼻

漏に対する抗菌剤の効果(鼻汁の停止, 明らかな減少を有効と判断)を検討した. オグメンチンとワイドシリンの併用は89%, セフェム系は50-60%台の有効率でペニシリン系抗菌剤の方が肺炎球菌検出例には有効率が

Table 7 Frequency of repetition infection of AOM 27 cases repeated the AOM among 143 cases between very short terms. They are almost under 2 years old, a parson of nursery school going to kindergarten, and patient of an IgG2 fall.

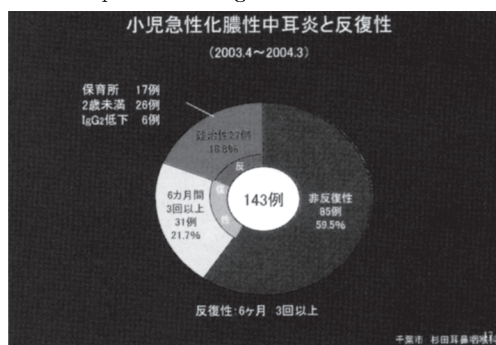


Table 8 Various antibiotics effectiveness ratio for AOM by PISP and PRSPAMPC/CVA + AMPC was 92.5% and CDTR was 58.4%.

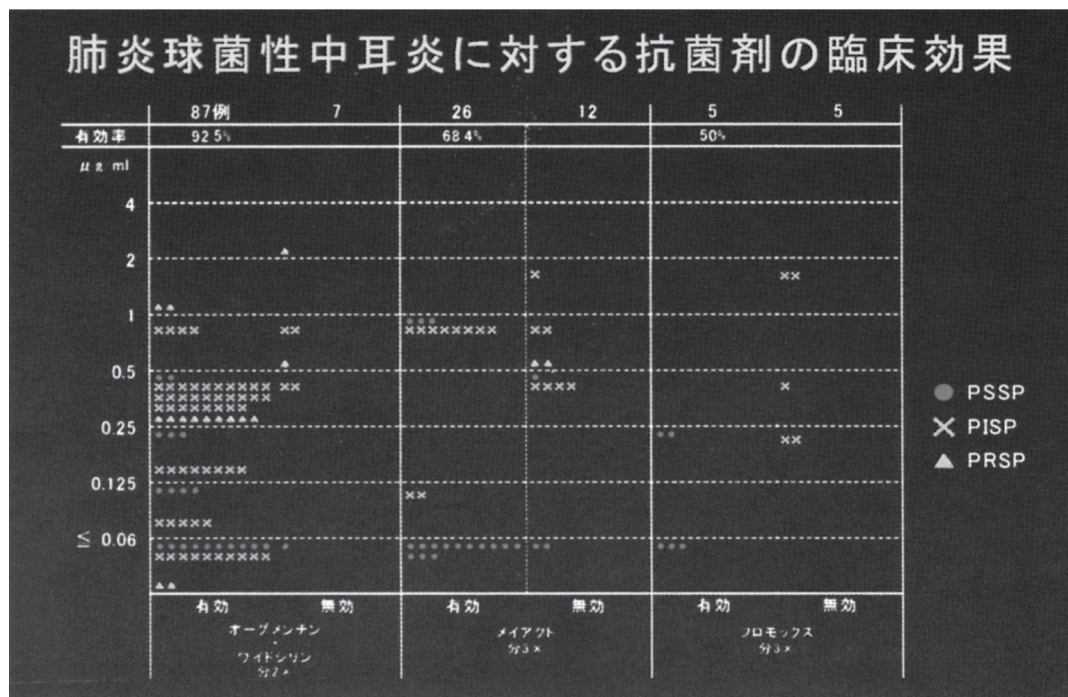
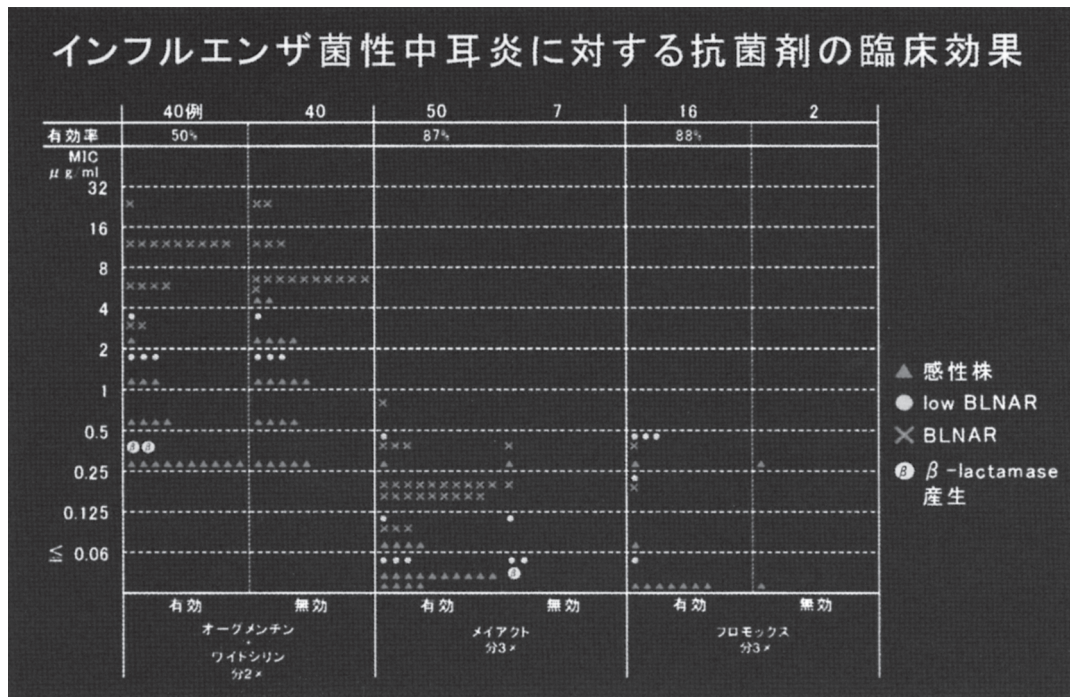


Table 9 Various antibiotics effectiveness rate for AOM by H. influenzae AMPC/CVA +AMPC (AMPC 50-60mg/kg/day) was 50% effective and CDTR 87%.



高い。さらに初診時に無作為に抗菌剤を投与し、初診後3-7日後に再診した際に鼻汁の有無や性状の変化で効果を判定、初診時投与した抗菌剤が無効のときには初診時に実施した細菌培養検査に基づき再度抗菌剤を選択しなおして臨床効果を判定した。初診投与時4種薬剤の平均有効率は149例中86例(57.7%)でペニシリン系の有効率が76.0%と最高である。一方、セフェム系はメイアクト34.5%、フロモックス42.3%である。初診時の有効率はペニシリン系に大きく水をあげられたセフェム系も細菌培養結果を確認しての再診投与時にメイアクトを選択すると94.1%の改善率となり、4薬剤をまとめても86.3%と高い有効率となる。

2) 中耳炎、鼻副鼻腔炎に有効な抗菌剤は？

前述のごとくいずれの疾患でも肺炎球菌、インフルエンザ菌およびM. catarrhalisが主要な検出菌および原因菌である。著者の診療

所での検査成績を示す。検査センターは極めて小規模であるが臨床細菌学の知識と検査に対する情熱を持つ技師が2人在籍していたため検査を依頼してきた。

肺炎球菌1377株(PISP, PRSPが66%を占める)の感受性はAMPC/CVAのオーグメンチンがMIC50で0.25 $\mu\text{g/ml}$, MIC90は1 $\mu\text{g/ml}$, メイアクトはそれぞれ0.25 $\mu\text{g/ml}$, 0.5 $\mu\text{g/ml}$ である。成人の投与可能なニューキノロンであるガチフロキサシンは0.25 $\mu\text{g/ml}$, 0.5 $\mu\text{g/ml}$ である。

BLNARなど耐性菌を含むインフルエンザ菌はオーグメンチンのMIC50が1 $\mu\text{g/ml}$, MIC90が16 $\mu\text{g/ml}$, メイアクトはそれぞれ0.06 $\mu\text{g/ml}$, および0.25 $\mu\text{g/ml}$ である。ニューキノロンのガチフロキサシンはもっとも抗菌力が強くいずれも0.06 $\mu\text{g/ml}$ 以下である。インフルエンザ菌に対してはメイアクト, ガチフロキサシンが有効だがオーグメンチンも約

50%の症例で効果を期待できそうである。実際に表11で示したように臨床的には50%の症例で耳漏が停止している。

Dagan (2001)⁸⁾ は中耳炎に抗菌剤を投与する際に初診時と投与開始後3-5日目に鼓膜穿刺を行い細菌検査を実施し細菌の消長を検討している。たとえばAMPC40mg/kg/dayやAMPC/CVA45mg/kg/dayの内服では感性の肺炎球菌に対しては90%の症例で除菌可能であるがPISP, PRSPには80%で成功するも20%は除菌に失敗する。

マクロライド系のアジスロマイシンは感性株には95%で除菌に成功するもPISP, PRSPでは92%で除菌に失敗するとしている。

このデータは抗菌剤が中耳炎の適応症を持つから治療の際にどの抗菌剤を選択投与してもかまわないとゆうものではない事を示している。乳幼児はPISP, PRSPの頻度が高いのでアジスロマイシンやクラリスロマイシンに代表されるマクロライド系抗菌剤の有効性は低く、乳幼児中耳炎にはM. catarrhalisが原因菌として確認された症例以外には第一選択投与は避けたい。

3) さじ加減

著者が医師になったときからABPCは30mg/kg/day, 分3で投与するように指導されてきた。1987年ごろまでは上述の量, 投与方法で中耳炎治療は成功していたがPISP, PRSPが出現, 蔓延した現在では増量が不可欠となった。

米国のCDCは中耳炎治療にオーグメンチン90mg/kg/dayのHigh doseを推奨している。ここで使用されるオーグメンチンは本邦で広く使用されてきている小児用顆粒とは成分量が大きくことなる。米国でのオーグメンチンは極めて近い将来に本邦でも使用が認可されるがクラブモックスのことで, AMPC90mg/kg/day, クラプラン酸6.5mg/kg/day, すなわちAMPC14対CVA 1, に調整されている溶

解液である¹⁰⁾。日本のオーグメンチン小児用顆粒1gの構成がAMPC100mg, CVA50mgである。オーグメンチンは下痢が生じやすい, 特にCVAが10mg/kg/day以上になるとさらに下痢をしやすくなる。

著者が本稿を執筆している時点ではクラブモックスはまだ使用認可がおりていないので, 従来の小児用顆粒を用いてCDCガイドラインに投与量を近づけようとする体重あたりのCVAが多量となり100%近く下痢が生じる。これを補うべく, 著者はオーグメンチン小児用顆粒を基礎薬剤としてAMPCを併用し, 分2投与している。いわゆる, 匙加減である。

基礎薬剤となるオーグメンチンのうちCVAが6.5-10mg/kg/dayとなるように計算し, ついで, AMPC40-50mg/kg/dayも追加してAMPC60g/kg/dayになるように薬剤量を調整する。通常のAMPC顆粒は1g中にAMPC100mgであり投与量が多量で内服が大変である。著者は内服量を減らすためにワイドシリン(200mg/g)をオーグメンチン小児用顆粒と併用している。

薬剤の投与方法は従来は1日3回, 毎食後であったが著者は1日2回, 朝食前および夕食前としている。AMPCとAMPC/CVAを併用して増量, および1日2回内服は高い組織内濃度とTime above MICの延長を期待してのものである。

AMPCとオーグメンチン小児用顆粒を併用, 50-60mg/kg/dayを分2で内服させたときの耳漏内濃度は0.09-5.0 μ g/mlで, 内服129-150分では1.1-5.0 μ g/mlと高い濃度である。

著者は数年前からオーグメンチンとワイドシリンとを併用し, 分2, 投与を開始してから近隣の病院に緊急入院させてもらうことがなくなった。

4) 成人の急性副鼻腔炎の治療

成人の急性副鼻腔炎患者からの検出菌は前述のごとく、単独菌が多いこと、肺炎球菌(約60%がPISP, PRSP)、インフルエンザ菌(約30%がBLNAR)、およびM. catarrhalisである。これら3菌種に共通して抗菌力が強いのはレスピラトリーニューキノロンと呼ばれているガチフロキサシンである。ニューキノロンがすべてレスピラトリーニューキノロンに該当するのではなくAUC (area under the curve)/MIC90と臨床試験における肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ カタラーリスの除菌率からガチフロキサシンとスパルフロキサシンがレスピラトリーニューキノロンに該当する⁹⁾。肺炎球菌にはAMPC、ケテックが、インフルエンザ菌にはメイアクト、フロモックが、M. catarrhalisにはクラリスロマイシンの抗菌力がよい。

ガチフロキサシンの鼻汁中濃度は200mg, 1回内服では1-12時間後に0.69-7.04 μ g/mlであり¹⁰⁾、ケトライドでは1日1回600mg内服時平均9.95 μ g/mlといずれも主要な検出菌のMICを十分に超える薬剤が鼻汁へ移行して、臨床効果を期待される。

ま と め

1. 多剤耐性肺炎球菌, BLNAR インフルエンザ菌が乳幼児のみならずその父母, 祖父母にまで蔓延した。
2. 治療の際の抗菌剤選択が大切であり, 従来型の経験的治療は無効である。
3. 抗菌剤の使い分け, いわゆる匙加減が重要である。1種類の抗菌剤では治療が不十分である。
4. まず, オーグメンチンとワイドシリン併用しAMPC50-60mg/kg/dayになるように処方して1日2回内服させる。この抗菌剤が無効なときはインフルエンザ菌を想定してCDTR15mg/kg/dayを分3で投与する。
5. 成人の急性副鼻腔炎には, ガチフロキサシン(糖尿病に罹患していないことを確認すること,

低血糖が起こる危険性がある)などのレスピラトリー ニューキノロン, ケトライド(就寝前内服, 意識消失が起こることがある), ペニシリン系抗菌剤, CDTRなどセフェム系抗菌剤を投与する。

6. 初診時, および急性増悪時には細菌培養検査を実施することが大切である。

参 考 文 献

1. 杉田麟也ほか: 1歳未満の難治性急性中耳炎. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 8: 58-63, 1990
2. 杉田麟也ほか: 成人のPISP副鼻腔炎. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌19: 54-59, 2001
3. 杉田麟也: 院内感染の防止対策, 診療所の院内感染対策. 日本耳鼻咽喉科15回専門医講習会テキスト, 79-84, 2001年11月, 名古屋
4. Hoshino K, et al: High Rate of Transmission of Penicillin-Resistant Streptococcus pneumoniae between Parents and Children. J Clinical microbiology, 40: 4357-4359, 2002
5. Watanabe H, et al: Possible High Rate of Transmission of Nontypable Haemophilus influenzae Including B-Lactamase-Negative Ampicillin-Resistant Strains, between Children and their Parents. J Clinical Microbiology, 42: 362-365, 2004.
6. Watanabe H, et al: Molecular analysis of intrafamilial transmission of Moraxella catarrhalis. International J of Medical Microbiology. 295: 187-191, 2005.
7. 杉田麟也: 中耳炎, 副鼻腔炎. 小児科46: 85-859, 2009
8. Dargan R: Clinical Impact of Pneumococcal Resistance Myty or Reality. 3rd International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance. 83-89, April 12-13, 2001, Seoul, Korea
9. 戸塚恭一: 投与量と投与方法の設定. 臨床医, 29: 1230-1233, 2003
10. 杉田麟也 ほか: 高用量アモキシシリン/クラブ

ラン酸製剤の有用性－小児中耳炎を対象とした多施設共同臨床試験－新薬と臨床54：1056-1072, 2005.

11. 杉田麟也：Gatifloxacinの急性細菌性副鼻腔炎への有効性. 日本化学療法学会誌53：134-141, 2005年.

連絡先：杉田 麟也

〒261-0004

千葉県美浜区高洲3-14-1 和紅ビル401

医療法人社団順風会 杉田耳鼻咽喉科

TEL 043-279-0511 FAX 043-279-9532