

# アモキシシリン増量投与法に伴う上咽頭検出菌の変化 - 2歳以上の症例における検討 -

富山道夫

とみやま医院

## Change in Bacteria Detected from the Epipharynx after Administration of High-Dose Amoxicillin

### - Examination of Subjects Aged > 2 yrs -

Michio TOMIYAMA, M.D

Department of Otorhinolaryngology, Tomiyama Clinic, Niigata

High-dose amoxicillin (AMPC) was administered for 7 days to 123 patients aged 2 years or older suffering from acute otitis media of at least moderate severity or purulent postnasal drip of substantial severity, in whom *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *M.catarrhalis*, and/or *H.influenzae* was detected (moderately severe acute otitis media : n=69, 50mg/kg/day ; severe acute otitis media : n=54, 60mg/kg/day) , and the changes in the bacteria detected from the epipharynx following the antibiotic administration were investigated. The results were as follows.

1. Bacteria detected before the treatment : *S.pneumoniae*, 74 strains (34% ; PISP, 23 strains ; PRSP 5 strains) , *S.pyogenes* 14 strains (6%) , *M.catarrhalis* 44 strains (20%) , *H.influenzae* 86 strains (40% ; BLNAR, 41 strains ;  $\beta$ -lactamase-producers 3 strains) . The eradication rate of *S.pneumoniae* was higher than that of *H.influenzae*.

2. After treatment, an increase in the percentage of detection of *H.influenzae* was noted ? (68/112 strains ; 61%)

3. Amongst the 22 bacterial replacement strains, 8 strains (36%) were ABPC-resistant *H.influenzae*, and were detected largely from nursery school children.

4. After AMPC administration, a significant increase in the detection rate of ABPC-resistant *H.influenzae*, and  $\beta$ -lactamase-producing *H.influenzae* was noted.

5. In the 90 subjects from whom the same bacterial strains were detected before and after treatment, investigation of the drug susceptibility revealed a change of the MICs in 22 subjects. A 2-fold or greater increase of the MIC was observed in 20 subjects (91%) , and a decrease of the MIC was observed in 2 subjects (9%) ; change from susceptibility to resistance was seen for most bacteria.

6. Administration of high-dose AMPC resulted in efficient eradication of *S.pneumoniae*,

however, the eradication rate of *H.influenzae* was lower, and a tendency towards a higher rate of detection of resistant *H.influenzae* was noted. Further studies on acquired resistance and genetic analyses are required.

はじめに

近年の *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の耐性化に伴い、特に小児を中心として急性中耳炎難治例が増加している。これに対する治療として amoxicillin (AMPC) 増量投与法が推奨され、2002年、2003年にこの有効性に関する報告を行った<sup>1,2)</sup>。今回は、2歳以上の小児を対象として、AMPC増量投与が急性中耳炎の carrier focus<sup>3)</sup> である上咽頭検出菌にどのような影響を与えるかについて検討したので報告する。

対象

対象は、2004年2月から8月までに当院を受診した2歳以上の症例のうち、中等症以上の急性中耳炎および多量の膿性後鼻漏を認めた症例、膿性後鼻漏の付着した上咽頭の細菌検査において、*S.pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *H.influenzae* のいずれかが細菌叢百分率で25%以上を示した症例<sup>4)</sup>、AMPCの増量投与（急性中耳炎中等症50mg、重症60mg/kg/day）が有効で7日間投与した症例123名とした。急性中耳炎の重症度判定は2002年、2003年の検討<sup>1,2)</sup>と同様に行い、重症度の内訳は中等症69名（56%）、重症54名（44%）であった。対象の年齢、性別を Fig.1 に示す。平均年齢±標準偏差は4.24±1.41で、保育園児は2～5歳児103名中90名（87%）認めた。

方法

1. AMPCの投与法

AMPCは50mg～60mg/kg/dayで7日間投与した。下痢の副作用を防ぐため全例に整腸薬としてピオフィェルミンR散（0.1g/kg/day）を併用した。

保育園児に関して、AMPC投与中は新たな感染を防ぐ目的で登園を禁止とした。

2. 併用薬剤

他の抗生物質、ステロイド剤の併用は行わないこととしたが、解熱・鎮痛剤や非ステロイド系消炎剤に関しては使用を可とした。

3. 局所の薬剤使用および処置

抗生物質、ステロイド剤の鼻咽腔への使用や殺菌効果のある含漱剤の併用は行わないこととしたが、点耳用抗生物質の中耳への使用、耳漏、鼻汁の吸引などの局所処置は可とした。

4. 細菌学的検査

上咽頭細菌検査は初診時、7日目に施行し、*S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *M.catarrhalis*, *H.influenzae* の菌消失率と推移について検討した。検体の採取は杉田<sup>5)</sup>の方法に準じて、シードスワブ®2号（栄研）を用いて口腔経路法によって行った。検出菌の量的判定は寺嶋<sup>4)</sup>の報告に準じて上咽頭細菌叢百分率を求め半定量的に行った。すなわち培地上で各コロニーが均等に独立散布されている部分において、各コロニー数と全コロニー数の比を百分率であらわし、10%以下を1+、10～25%を2+、25～50%を3+、50～75%を4+、75～100%を5+の5段階で判定した。薬剤感受性は、日本化学療法学会標準法<sup>6)</sup>に従い penicillin G (PCG), ampicillin (ABPC) に対する minimum inhibitory concentration (MIC) を微量希釈法

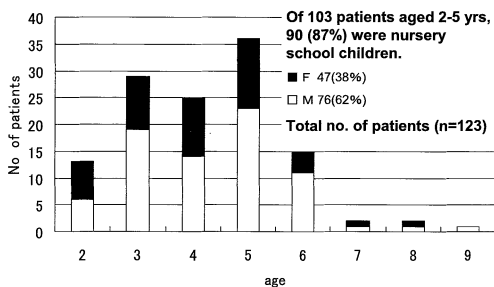


Fig.1 Age and sex distribution on the patients

Table 1 Bacteria detected before the administration of AMPC

Single Organism	No. of patients (%)	Multiple Organisms	No. of patients (%)	Multiple Organisms	No. of patients (%)	Multiple Organisms	No. of patients (%)
<i>S.pneumoniae</i>	23 (40%)	<i>S.pneumoniae</i> + <i>S.pyogenes</i>	2 (3%)	<i>S.pneumoniae</i> + <i>M.catarrhalis</i>	4 (6%)	<i>S.pneumoniae</i> + <i>H.influenzae</i>	18 (27%)
<i>M.catarrhalis</i>	3 (5%)	<i>S.pyogenes</i> + <i>H.influenzae</i>	1 (2%)	<i>M.catarrhalis</i> + <i>H.influenzae</i>	12 (18%)		
<i>S.pyogenes</i>	4 (7%)	<i>S.pneumoniae</i> + <i>M.catarrhalis</i> + <i>H.influenzae</i>	21 (32%)	<i>S.pyogenes</i> + <i>M.catarrhalis</i> + <i>H.influenzae</i>	1 (3%)	<i>S.pneumoniae</i> + <i>H.influenzae</i> + <i>S.pyogenes</i>	3 (4%)
<i>H.influenzae</i>	28 (48%)	<i>S.pneumoniae</i> + <i>S.pyogenes</i> + <i>M.catarrhalis</i>	1 (2%)	<i>S.pneumoniae</i> + <i>S.pyogenes</i> + <i>M.catarrhalis</i> + <i>H.influenzae</i>	2 (3%)		
total	58				65		

Table 2 Susceptibility to ABPC of the isolated strains from the nasopharynx before administration of AMPC

Isolated strains	MIC ( $\mu$ g/ml) against ABPC								MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Total (%)
	$\leq 0.03$	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4 $\leq$			
<i>S.pneumoniae</i>	28	18 (81)	3 (32)	4 (84)	2 (32)	10 (3610)	8 (84)	1 (3831)	0.06	2	74 (34)
<i>S.pyogenes</i>	13	1							$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	14 (8)
<i>M.catarrhalis</i>	1	2	2	3	7	5	6	18	2	4 $\leq$	44 (23)
<i>H.influenzae</i>			2	28	12	14	18	12 (38383)	1	4 $\leq$	66 (60)

※:PISP,※※:PRSP,※※※:β-lactamase producing strain

Table 3 Eradication rate of bacterial strains in the nasopharynx following treatment with AMPC

Organism	No. of strains (%)	No. of eradicated strains	No. of persisting strains	Eradication rate (%)
<i>S.pneumoniae</i>	74(34%)	58	16	78%
( Pssp DRSP	46(21%) 28(13%)	42 16	4 12	91% 57%
<i>S.pyogenes</i>	14(6%)	14	0	100%
<i>M.catarrhalis</i>	44(20%)	27	17	61%
<i>H.influenzae</i>	86(40%)	29	57	34%
( BLNAS ABPC-resistant <i>H.influenzae</i>	42(19%) 44(21%)	15 14	27 30	36% 32%
Total	218	128	90	

Table 4 Change in the distribution profile of organisms and distribution of the MIC of ABPC against *S.pneumoniae* and *H.influenzae* strains

Organism (No. of strains)	Bacteriological Effect	MIC ( $\mu$ g/ml) against ABPC								MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
		$\leq 0.03$	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4 $\leq$		
<i>S.pneumoniae</i> (74)	Eradicated strains 58(78%)	25	16	3	2	6	5	1	0.06	2	
	Persisting strains 16(22%)	3	2	2	2	4	3			0.5	
<i>H.influenzae</i> (86)	Eradicated strains 29(34%)			1	11	3	6	6	2	0.5	
	Persisting strains 57(66%)			1	17	9	8	12	10 (38383)	1	4 $\leq$

※:PISP,※※:PRSP,※※※:β-lactamase producing strain

にて測定した。*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。*S.pneumoniae*のうちPCGに対するMICが0.063 μg/ml以下の株をpenicillin susceptible *S.pneumoniae* (PSSP), 0.125~1 μg/mlの株をpenicillin intermediately resistant *S.pneumoniae* (PISP), 2 μg/ml以上の株をpenicillin resistant *S.pneumoniae* (PRSP) (以下PISPとPRSPを総称してdrug resistant *S.pneumoniae*: DRSP<sup>3)</sup>), *H.influenzae*のうちABPCに対するMICが0.5 μg/ml以下の株をβ-lactamase negative ampicillin sensitive *H.influenzae* (BLNAS), 1 μg/ml以上の株をABPC耐性*H.influenzae*とし、このうちβ-lactamaseが陰性の株をβ-lactamase negative ampicillin resistant *H.influenzae* (BLNAR) として取り扱った<sup>7)</sup>。MICの比較については2管以上の差を有意とした。

5. 解析

解析方法はχ<sup>2</sup>検定を用いた。

結果

AMPC投与前の検出菌は、単独菌検出例58名(47%)、複数菌検出例65名(53%)計218株で、*M.catarrhalis*はほとんどが複数菌検出例であった(Table 1)。主な検出株は*S.pneumoniae*74株(34%)、*H.influenzae*86株(40%)で、薬剤感受性は*S.pneumoniae*、*S.pyogenes*の感受性が良好であった(Table 2)。AMPC投与に伴う菌消失率は*S.pneumoniae*78%、*H.influenzae*34%と*S.pneumoniae*は*H.influenzae*と比較し有意に高い菌消失率を示した(χ<sup>2</sup>: P<0.01)(Table 3)。*S.pneumoniae*、*H.influenzae*の薬剤感受性と菌の消長をTable 4に示したが、*S.pneumoniae*はMICが1 μg/ml、2 μg/mlと比較的低い感受性である11株が消失しているのに対し、*H.influenzae*では0.25 μg/mlと感受性菌と思われる17株が残存し

ていた。検出菌の推移 (Table 5) は, *H.influenzae* の菌消失率が低いことを反映し, 投与後の検出菌112株中*H.influenzae*が68株 (61%) と高率に検出された。また菌交代株22株中8株 (36%) は ABPC耐性*H.influenzae*で, この8株はすべて保育園児より検出された。耐性*H.influenzae*の推移について検討すると, AMPC投与前後にABPC耐性*H.influenzae*の検出率が51%から72%と有意に上昇 ( $\chi^2: P < 0.05$ ),  $\beta$ -lactamase産生*H.influenzae*の検出率も3%から22%と有意に上昇 ( $\chi^2: P < 0.01$ ) していた。投与後の検出菌112株の薬剤感受性をTable 6に示したが, *H.influenzae*68株中MIC 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高度耐性株が26株 (38%) 検出され, この内15株が $\beta$ -lactamase産生株であった。AMPC投与前後に同一の菌が検出された症例90名において, 薬剤感受性の推移を検討したところ, 22名にMICの変動を認めた。2管以上の上昇が20名 (91%), 下降が2名 (9%) と, ほとんどが感受性菌より耐性菌に推移した症例であった (Table 7)。今回の結果を2005年に報告した2歳未満の症例<sup>8)</sup>と比較すると (Table 8), 菌消失率について両群ともに*S.pneumoniae*は高く*H.influenzae*は低かった。AMPC投与前後のABPC耐性*H.influenzae*,  $\beta$ -lactamase産生*H.influenzae*の検出率については, 2歳未満で差がなかったのに対し, 2歳以上では投与後に有意に上昇し異なった傾向を認めた。

考 案

小児急性中耳炎の治療にあたり, 富山は抗生物質投与に伴う上咽頭検出菌の変化に関する検討が重要であると考え, 1995年より種々の報告<sup>8~11)</sup>を行ってきた。今回はこの一連の検討の一環として調査を行ったものである。

2歳未満児では*S.pneumoniae*, *H.influenzae*に対する免疫応答が未熟な症例が存在し, 急性中耳炎治療の危険因子としてあげられている<sup>12)</sup>。2006年にこの年代におけるAMPC増量投与方法の上咽頭検出菌に与える影響を報告した<sup>8)</sup>が, 今回は2

Table 5 Change in the distribution profile of organisms in the nasopharynx following treatment with AMPC

Detected organism	Before admn. n=218 No. of strains(%)	After admn. n=112 No. of strains(%)	Change organism n=22 No. of strains(%)
<i>S.pneumoniae</i>	74(34%)	19(17%)	3(14%)
( PSSP DRSP )	46(21%) 28(13%)	3(3%) 16(14%)	1(4%) 2(10%)
<i>S.pyogenes</i>	14(6%)	0(0%)	
<i>M.catarrhalis</i>	44(20%)	25(22%)	8(36%)
<i>H.influenzae</i>	86(40%)	68(61%)	11(50%)
( BLNAS ABPC-resistant <i>H.influenzae</i> )	42(19%) 44(21%)	19(17%) 49(44%)	3(14%) 8(36%)
Rate of patients with ABPC-resistant <i>H.influenzae</i>	51% 44 of the 86 strains	72% 49 of the 68 strains	73% 8 of the 11 strains
Rate of patients with $\beta$ -lactamase producing <i>H.influenzae</i>	3% 3 of the 86 strains	22% 15 of the 68 strains	36% 4 of the 11 strains

Table 6 Susceptibility to ABPC of the isolated strains from the nasopharynx after administration of AMPC

n=112											
MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) against ABPC											
Isolated strains	$\leq 0.03$	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4 $\leq$	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Total (%)
<i>S.pneumoniae</i>	3		1 (8%)	1 (8%)	3 (8%)	9 (8%)	2 (8%)		1	2	19 (17)
<i>S.pyogenes</i>											
<i>M.catarrhalis</i>		2		2	1	4	1	15	4 $\leq$	4 $\leq$	25 (22)
<i>H.influenzae</i>				14	5	7	16	26 (88%)	2 (8%)	4 $\leq$	68 (61)

※:PRSP,※※:PRSP,※※※: $\beta$ -lactamase producing strain

Table 7 Comparison of susceptibility to ABPC before and after administration AMPC

1) Unchanged cases 68 (76%)							
2) Changed cases 22(24%)							
	First visit	7days	First visit	7days	First visit	7days	
<i>S.pneumoniae</i>	MIC( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) Growth	$\leq 0.03$ 3+	1 4+	0.06 3+	1 3+	0.06 4+	2 2+
<i>M.catarrhalis</i>	MIC( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) Growth	$\leq 0.03$ 3+	0.25 4+	0.5 3+	4 $\leq$ 2+	4 $\leq$ 3+	4 $\leq$ 4+
<i>H.influenzae</i>	MIC( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) Growth	0.5 3+	1 3+	0.25 4+	1 2+	0.25 4+	2 4+ (8)
	MIC( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) Growth	0.25 3+	0.5 3+	0.5 4+	0.5 2+	0.5 3+	4 $\leq$ 4+ (8)
	MIC( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) Growth	1 3+	4 $\leq$ 1+ (8)	1 3+	4 $\leq$ 3+	1 3+	0.25 1+

(※)  $\beta$ -lactamase producing strain

Table 8 Change in the Bacteria Detected from the Epipharynx after High-Dose AMPC Administration

Bacterial Eradication (%)	<2yrs (AMPC60-70mg/kg/day)		>2yrs (AMPC50-60mg/kg/day)	
	Before	After	Before	After
<i>S.pneumoniae</i>	75%		78%	
<i>H.influenzae</i>	24%		34%	
Detection Rate(%) ABPC-resistant <i>H.influenzae</i>	Before 70% (23/33 Strains)	After 77% (21/35 Strains)	Before 51% (44/86 Strains)	After 72% (49/68 Strains)
Detection Rate(%) $\beta$ -lactamase producing <i>H.influenzae</i>	Before 9% (3/33 Strains)	After 14% (5/35 Strains)	Before 3% (3/86 Strains)	After 22% (15/68 Strains)

歳以上を対象に検討を行い、2歳未満の症例との比較を行った。

AMPCの投与量を急性中耳炎中等症50mg/kg/day、重症60mg/kg/dayとしたが、これは2004年に報告した小児上気道感染症に対する治療方針<sup>13)</sup>に沿ったものである。

AMPC投与に伴う菌消失率は*S.pneumoniae* 78%、*H.influenzae* 34%と*S.pneumoniae*は*H.influenzae*と比較し1%以下の危険率で有意に高い菌消失率を示した。両者を比較すると、耐性菌の比率が*H.influenzae*が若干高いこと、*H.influenzae*は感受性菌であるにもかかわらず残存した株が42株中27株(64%)認めたことが*H.influenzae*の菌消失率が低い原因である。

*S.pneumoniae*、*H.influenzae*の薬剤感受性と菌の消長を検討すると、*S.pneumoniae*はMICが1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と比較的低い感受性である11株が消失しているのに対し、*H.influenzae*では0.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と感受性菌と思われる17株が残存していた。今回の対象は2歳以上児であり、*H.influenzae*に対する免疫応答が上昇しつつある症例<sup>12)</sup>であり、宿主の影響は低いと思われる。AMPCの*S.pneumoniae*、*H.influenzae*に対する抗菌力の差や、*H.influenzae*の形成するバイオフィームなどが菌消失率の差につながったと考えられるが、*H.influenzae*検出例の治療に当たっては薬剤感受性以外の要素も想定する必要がある。

検出菌の推移は、*H.influenzae*の菌消失率が低いことを反映し、投与後の検出菌112株中*H.influenzae*は68株(61%)と高率に検出された。菌交代株22株中8株(36%)はABPC耐性*H.influenzae*で、この8株は保育園児より検出された。集団保育が耐性菌蔓延の一因であることを示唆する結果である。耐性*H.influenzae*の推移について検討すると、AMPC投与前後にABPC耐性*H.influenzae*の検出率が51%から72%、 $\beta$ -lactamase産生*H.influenzae*の検出率が3%から22%といずれも有意に上昇しており、2歳以上の症例においてAMPCを50mg~60/kg/day投与する際に

は、耐性*H.influenzae*の残存に注意する必要があることが判明した。

AMPC投与前後に同一の菌が検出された症例90名において、AMPCに対する薬剤感受性の推移を検討したところ、22名にMICの変動を認めた。今回の検討では遺伝子解析は行っておらず、菌株の同一性に関しては不明で、MICの上昇が感受性株が死滅し耐性菌が検出されるいわゆる顕在化<sup>9)</sup>かもしくは耐性獲得かのいずれかの判断はできず、今後さらなる検討を要する。

今回の結果を2歳未満の症例<sup>9)</sup>と比較すると、*S.pneumoniae*と*H.influenzae*の菌消失率に関しては同様の傾向がみられたが、AMPC投与前後のABPC耐性*H.influenzae*、 $\beta$ -lactamase産生*H.influenzae*の検出率については、2歳未満で差がなかったのに対し、2歳以上では投与後に有意に上昇した。この理由に関して、AMPCの用量の違いによるものなのか、もしくは年齢層の違いによるものなのかは現時点では不明であり、in vitroでの耐性獲得実験などの基礎的研究を期待する。

現在小児上気道感染症の第一選択剤としてペニシリン系抗生物質(PCs)が推奨されている<sup>13)</sup>が、今回の検討で2歳以上の症例においては、PCs中心の治療方針により、ABPC耐性*H.influenzae*、 $\beta$ -lactamase産生*H.influenzae*の検出率が上昇する可能性が示唆された。2004年にセフェム系抗生物質中心の治療方針はDRSPの増加を招くこと、これをPCs中心の治療に切り替えるとDRSPは減少するがABPC耐性*H.influenzae*の増加を生じる可能性について報告したが<sup>13)</sup>、今回の結果はこれを支持するものと考えられる。この結果を受けて当院では、原則的にはPCs中心の治療方針とするが、軽症から中等症の上気道感染症に対しては症例に応じてセフェム系抗生物質も使用することとしている。小児上気道感染症に対する抗生物質選択は、*S.pneumoniae*、*H.influenzae*の耐性状況を観察しながら、柔軟な対応が必要と思われる。

2歳以上の急性中耳炎症例の治療において、

ABPC耐性*H.influenzae*が上咽頭に残存した場合の対応は、2歳未満と同様に、膿性鼻汁の有無で区別している<sup>8)</sup>。すなわち膿性鼻汁を認める場合は、ABPC耐性*H.influenzae*に抗菌力を持つcefditoren-pivoxil, azithromycinなどを投与している。膿性鼻汁、鼓膜の発赤腫脹などの急性炎症所見は消失したが、多量の粘性鼻汁、中耳貯留液が残存した場合は基本的には内服の抗生物質の投与は中止し、連日の鼻咽腔処置（鼻汁吸引）、適宜cefenoximeネブライザー、消炎剤投与などで経過観察を行い、できるだけ内服の抗生物質の長期投与を制限するよう努力している。

### ま と め

2歳以上の中等症以上の急性中耳炎および多量の膿性後鼻漏を認め、上咽頭より*S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *M.catarrhalis*, *H.influenzae*のいずれかが検出された症例123名を対象として、AMPCの増量投与（急性中耳炎中等症50mg/kg/day69名, 重症60mg/kg/day54名）を7日間行い、投与前後の上咽頭検出菌の変化を検討し以下の結果を得た。

1. 治療前の検出菌は*S.pneumoniae*74株（PISP23株, PRSP 5株）（34%）、*S.pyogenes*14株（6%）、*M.catarrhalis*44株（20%）、*H.influenzae*86株（BLNAR41株,  $\beta$ -lactamase産生株3株）（40%）で、菌消失率は*S.pneumoniae*78%、*S.pyogenes*100%、*M.catarrhalis*61%、*H.influenzae*34%と、*S.pneumoniae*は*H.influenzae*に比し高い菌消失率を示した。
2. 治療後の検出菌112株中*H.influenzae*は68株（61%）と高率に検出された。
3. 菌交代株22株中8株（36%）はABPC耐性*H.influenzae*で、この8株は保育園児より検出された。
4. AMPC投与後に、ABPC耐性*H.influenzae*,  $\beta$ -lactamase産生*H.influenzae*の検出率が有意に上昇した。
5. AMPC投与前後に同一の菌が検出された症例90名において、薬剤感受性の推移を検討したところ、22名にMICの変動を認めた。2管以上の上昇が20名（91%）、下降が2名（9%）と、ほとんどが感受性菌より耐性菌に推移した症例であった。
6. AMPC増量投与方法により*S.pneumoniae*は良好に除菌されるが、*H.influenzae*の菌消失率は低く、耐性*H.influenzae*の検出率が高くなる可能性が示唆された。今後遺伝子解析や耐性獲得実験などのさらなる検討を要すると思われた。

### 参 考 文 献

- 1) 富山道夫：乳幼児急性中耳炎症例に対するアモキシシリン増量投与方法の検討。日耳鼻感染症研究会誌 21：48-56, 2003.
- 2) 富山道夫：小児重症急性中耳炎症例に対するアモキシシリン増量投与方法の検討－3歳から6歳児における検討－：日耳鼻感染症研究会誌 22：42-49, 2004.
- 3) 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に－。JOHNS 13：1139-1145, 1997.
- 4) 寺嶋 周：小児期咽頭細菌叢に関する研究。日児誌 81：692-704, 1977.
- 5) 杉田麟也：上気道臨床検査 27：1230-1237, 1983.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 富山道夫：アモキシシリン増量投与方法に伴う上咽頭検出菌の変化－2歳未満児における検討－：日耳鼻感染症研究会誌 24：28-33, 2006.
- 9) 富山道夫：cefaclorおよびcefixime使用に伴う上咽頭検出菌の変化。日耳鼻 98：659-

- 668, 1995.
- 10) 富山道夫：cefditoren-pivoxil使用に伴う上咽頭検出菌の変化。日耳鼻感染症研究会誌 16：5-12, 1998.
- 11) 富山道夫：cefcapene-pivoxil使用に伴う上咽頭検出菌の変化。日耳鼻感染症研究会誌 17：14-20, 1999.
- 12) 寒川高男，山中 昇：肺炎球菌に対する免疫応答。変貌する急性中耳炎。山中 昇編，金原出版：23-31, 2000.
- 13) 富山道夫：小児上気道感染症に対する抗生物質選択と薬剤耐性菌の検出頻度に関する検討。日耳鼻 107：156-168, 2004.

---

### 質 疑 応 答

質 問 鏡 由里子（ゆり耳鼻咽喉科）

AMPC増量投与後にBLNAR株が増加したという患児の臨床症状（中耳炎，膿性鼻漏）はどの様になったか。

応 答

BLNARが残存し膿性鼻汁を認めた場合はCDTR14-15kg/dayAZM投与を行っている。

質 問 松原茂規（松原耳鼻いんこう科）

1. インフルエンザ菌の残存率が多いのはインフルエンザ菌と肺炎球菌の違いか。
2. 耐性菌増加は，菌の手技上の問題か。
3. 保育園を休ませると母親の反応は如何。

応 答

1. AMPCのS.pneumoniae, H.influenzaeの抗菌力の差が菌消失率の違いの原因と思われる。
2. 今日は遺伝子解析は行っておらず耐性菌が検出された機序に関しては不明である。
3. OMAの憎悪を防ぐため1週間登園は禁止と説明した。

質 問 鈴木賢二（保衛大第二病院）

1. AMPCの投与期間を教えてください。
2. H.influenzaeのAMPCの感受性の薬剤投与前後の変化につき御教示下さい。

応 答

1. AMPCの投与期間は7日間です。
2. AMPCのMICは測定していない。

連絡先：富山 道夫

〒950-3313

新潟市豊栄太田5594-3

とみやま医院

TEL 025-388-8733

E-mail mtomi@silk.plala.or.jp