

シンポジウム

小児急性中耳炎における肺炎球菌、 インフルエンザ菌の抗菌薬感受性 — 抗菌薬の臨床効果を予測する —

江浦正郎¹⁾ 鳥谷龍三²⁾ 中野幸治³⁾
犬童直哉⁴⁾ 鳥谷尚史⁵⁾ 大磯正剛⁶⁾
田中文顕⁷⁾ 五十川修司⁸⁾ 本田達也⁹⁾

- 1) えうら耳鼻咽喉科クリニック
- 2) 耳鼻咽喉科鳥谷医院
- 3) なかの耳鼻咽喉科・アレルギー科クリニック
- 4) 犬童耳鼻咽喉科
- 5) とりや耳鼻咽喉科
- 6) 大磯耳鼻咽喉科医院
- 7) たなか耳鼻科・眼科クリニック
- 8) 白藤耳鼻咽喉科クリニック
- 9) ほんだ耳鼻咽喉科医院

Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in children with acute otitis media

- Prediction of the clinical efficacy of antimicrobial agents -

Masao EURA¹⁾, Ryuzo TORIYA²⁾, Koji NAKANO³⁾,
Naoya INDO⁴⁾, Takafumi TORIYA⁵⁾, Masatake OISO⁶⁾,
Fumiaki TANAKA⁷⁾, Shuji ISOGAWA⁸⁾, Tatsuya HONDA⁹⁾

- 1) Eura ENT Clinic, Kumamoto
- 2) ENT Clinic Toriya, Kumamoto
- 3) Nakano ENT & Allergy Clinic, Kumamoto
- 4) Indo ENT Clinic, Kumamoto
- 5) Toriya ENT Clinic, Kumamoto
- 6) Oiso ENT Clinic, Kumamoto
- 7) Tanaka ENT & Eye Clinic, Kumamoto
- 8) Shirafuji ENT Clinic, Kumamoto
- 9) Honda ENT Clinic, Kumamoto

The major causative organisms for acute otitis media (AOM) in children are *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. Recently, acquired resistance by these organisms to different types of antimicrobial agents, including penicillins, has become a concern. In choosing an antimicrobial agent in children with AOM, it is important to understand the susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to various antimicrobial agents, including the carbapenem, tebipenem pivoxil (TBPM), and the quinolone, tosufloxacin (TFLX), which can be prescribed to children. In this study, the minimal inhibitory concentrations (MICs) against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* detected in middle ear effusion in the children aged under two years old with AOM were measured for each of the nine types of antimicrobial agents; TBPM, TFLX, faropenem (FRPM), and azithromycin (AZM) in addition to amoxicillin (AMPC), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), cefditoren pivoxil (CDTR), ampicillin (ABPC), and ceftriaxone (CTRX) recommended in the 2009 Clinical Practice Guidelines for the Management of Acute Otitis Media in Children. To set a breakpoint (i.e., a cutoff value representing a boundary level at which the MIC provided by a microbial susceptibility test indicates either susceptibility or resistance), We used the breakpoints for the agents with an available Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) breakpoint²⁾ or the PK/PD parameters for the agents with unavailable CLSI breakpoints. Using these breakpoints, We determined the presence or absence of antimicrobial susceptibility from the MICs measured in the present study and predicted the clinical efficacy of individual antimicrobial agents in AOM caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. Consequently, in the cases where the likely first-choice agents, i.e., AMPC and CVA/AMPC, are ineffective in AOM caused by *Streptococcus pneumoniae*, TBPM and TFLX may be the most promising second-choice agents. On the other hand, if the treatment with AMPC or CVA/AMPC does not lead to an improvement in the disorder caused by *Haemophilus influenzae*, TFLX may be the most promising second-choice agent, presumably followed by CTRX, AZM, and TBPM.

はじめに

小児の上気道感染症の中でも乳幼児の急性中耳炎は、実地医家として頻繁に遭遇する上に治療方針に頭を悩ませることの多い疾患の代表例といえる。その主要起炎菌は肺炎球菌、インフルエンザ菌であり、近年、ペニシリン系抗菌薬を含めた各種抗菌薬に対するこれらの菌の耐性化が問題になっている。新たに小児に使用できるようになったカルバペネム系抗菌薬 tebipenem pivoxil (TBPM)、キノロン系抗菌薬 tosufloxacin (TFLX)

を含めた各種抗菌薬の肺炎球菌、インフルエンザ菌に対する感受性に関する情報は、乳幼児の急性中耳炎に対する抗菌薬選択過程において重要である。抗菌薬の臨床効果を期待する場合に考慮されるべき要素として、抗菌薬のMIC（最小発育阻止濃度）、血中から標的器官への薬剤移行効率、PK/PD（薬物動態/薬力学）理論に基づいた投与量、投与方法があげられる。今回、2009年度版の小児急性中耳炎診療ガイドライン¹⁾（以下、急性中耳炎ガイドライン）で推奨されている

抗菌薬に、TBPM, TFLX, 肺炎球菌に有効とされる faropenem, インフルエンザ菌に有効とされる azithromycin を加えた9種類について、小児急性中耳炎症例の中耳貯留液から検出された肺炎球菌, インフルエンザ菌に対する各薬剤の MIC を測定した。Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) によるブレイクポイント (薬剤感受性試験により得られた抗菌薬の MIC を感受性と耐性に二分するカットオフ値) が明記してある抗菌薬はそれに従い²⁾, 記載のない抗菌薬については組織移行効率を考慮した PK/PD パラメータを用いてブレイクポイントを設定した。今回測定した MIC からこれらのブレイクポイントを用いて抗菌薬感受性の有無を判定し, 肺炎球菌, インフルエンザ菌感染による小児急性中耳炎においての各抗菌薬の臨床効果を予測した。

対象と方法

対象

2011年2月15日～6月30日までの期間で、熊本県内の9つの耳鼻咽喉科クリニックを受診した小児急性中耳炎症例のうち、2歳未満児で急性中耳炎ガイドライン¹⁾にて重症と診断され、中耳貯留液が鼓膜切開により採取できた症例を対象とした。ただし、鼓膜切開日以前に最低1週間以上の抗菌薬未使用期間を有した症例とした。

方法

1. 細菌検査と MIC 測定

カテーテルを付けた吸引装置を培地の入った試験管に装着して鼓膜切開により排出された中耳貯留液を吸い出して直接試験管に入れ、細菌学的検査の検体とし、SRL (SRL 八王子ラボ, 東京) へ送付した。SRL にて細菌の同定を行い、さらに肺炎球菌, インフルエンザ菌が検出された場合にはガイドラインにて推奨されている amoxicillin (AMPC), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC, 1:14 の配合比), cefditoren pivoxil (CDTR), ampicillin (ABPC), ceftriaxone (CTRX) の5薬

剤と faropenem (FRPM), azithromycin (AZM), tebipenem pivoxil (TBPM), tosylloxacin (TFLX) の合計9抗菌薬についてこれらの菌に対する MIC を CLSI の微量液体希釈法に準じて測定した。肺炎球菌に関しては別途、耐性区分測定用薬剤として benzylpenicillin (PCG) を追加し, ABPC については耐性区分測定用を兼ねてインフルエンザ菌でのみ測定した。

2. 薬剤感受性の判定

2011年度版の CLSI 文書²⁾に従い、肺炎球菌ではペニシリン系経口薬での規定である PCG の MIC が $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ 以下を penicillin susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), $0.12 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ を penicillin intermediately resistant *S. pneumoniae* (PISP), $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ を penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) とした。インフルエンザ菌では β -lactamase 非産生で ABPC の MIC が $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ を β -lactamase non-producing ABPC susceptible *H. influenzae* (BLNAS), $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ を β -lactamase non-producing ABPC resistant *H. influenzae* (BLNAR), β -lactamase 産生で CVA/AMPC の MIC (AMPC としての濃度) が $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ 以下を β -lactamase producing ABPC resistant *H. influenzae* (BLPAR), $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ を β -lactamase producing CVA/AMPC resistant *H. influenzae* (BLPACR) とした。

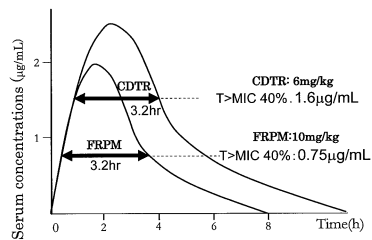
AMPC, CVA/AMPC, ABPC, CTRX, AZM の薬剤感受性の判定は CLSI 文書²⁾に従った。CLSI 文書にブレイクポイントの記載がない FRPM, CDTR, TBPM, TFLX については各薬剤の小児投与量における PK/PD パラメータを調べ、臨床効果と相関するパラメータについて記載された文献をもとに設定した。なおインフルエンザ菌に関しては CLSI 文書に AMPC のブレイクポイントの記載がなく、ABPC の感受性結果を AMPC の抗菌活性の予測に用いるように推奨しているだけである。これだけでは AMPC のブレイクポイントを ABPC と同じとして使用するべ

きかどうかわからない。肺炎球菌では AMPC と CVA/AMPC の CLSI ブレイクポイントが同じなので、今回はインフルエンザ菌でも AMPC のブレイクポイントを CVA/AMPC と同じとした。ただし AMPC を高用量（例えば 80 ~ 90mg/kg/日を 1日3回）投与したと仮定した場合のブレイクポイントとした。CLSI は米国での抗菌薬の標準的投与方法、体内動態を基にブレイクポイントを菌種別に設定している（以下、CLSI ブレイクポイント）。従って米国で使われていない FRPM, CDTR, TFLX, TBPM についてはブレイクポイントの記載はない。そこで CDTR, FRPM, TFLX, TBPM については、PK/PD パラメータから導き出されたブレイクポイント（以下、PK/PD ブレイクポイント）を用いることにした。また、薬剤は血中で蛋白と結合している結合型とそうでない遊離型（蛋白非結合型）が混在するが、遊離型のみが細胞膜を通過して作用部位（例えば中耳）に達して抗菌作用を発揮するので、PK/PD パラメータは遊離型濃度で検討することが重要であるといわれており³⁾、文献的にも遊離型を用いた解析^{4,5)}が一般的と思われたので、今回は遊離型濃度でブレイクポイント設定を行った。なお遊離型濃度を表わす場合はパラメータの前にイタリック体の *f* で表記することが 2005 年に提案されているので⁶⁾ それに従った。

1) FRPM, CDTR のブレイクポイント設定

FRPM はペニシリン系抗菌薬と同様、細菌の細胞壁合成阻害により殺菌作用を示すことから、時間依存性抗菌薬に分類され、βラクタム系抗菌薬の臨床効果の目安⁷⁾である time above MIC (T > MIC : 血漿中の抗菌薬濃度が MIC を超えている時間の 24 時間に対する割合) が 40% 以上の場合に臨床効果が期待できると考えられている。豊永⁸⁾は FRPM の 5 mg/kg, 10mg/kg投与時の血漿中濃度から薬物動態解析ソフト (WinNonlin ver. 5.01) を用いて、血漿中濃度曲線を作成し、1日3回投与時の T > MIC : 40% の血漿中濃度を算出した結果、

それぞれ 0.55μg/mL, 0.75μg/mL であったと報告している。FRPM の血清蛋白結合率(以下、蛋白結合率)は 86% (遊離型 : 14%)⁹⁾なので、5 mg/kg, 10mg/kg投与時の血漿中遊離型濃度はそれぞれ 0.077μg/mL, 0.105μg/mL となる。従って、FRPM の感受性、耐性区分は CLSI 法で得られた MIC 測定分布表では 0.06μg/mL 以下を感受性、0.12μg/mL 以上を耐性とした、つまり 0.06μg/mL をブレイクポイントとした (感受性 ≤ 0.06μg/mL, 耐性 > 0.06μg/mL) (Fig. 1)。CDTR では 3 mg/kg (常用量), 6 mg/kg (用量) を 8 時間間隔で 1日3回投与する場合の T > MIC : 40% の血漿中濃度を FRPM と同様の方法で求めると、それぞれ 0.88μg/mL, 1.6μg/mL となる。CDTR の蛋白結合率は 92%⁹⁾なので遊離型濃度は 0.07μg/mL, 0.128μg/mL になる。重症例に対して急性中耳炎ガイドライン¹⁾が推奨している CDTR 高用量を投与し



Antibiotics	MIC (μg/mL)												
	≤ 0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	124
FRPM													
CDTR													

Fig. 1 Plasma concentrations of CDTR and FRPM after single administration at 6mg/kg and 10mg/kg, respectively and setting their breakpoints

The 3.2-hr (40 percent of 8hr) continuous plasma concentrations were calculated using plasma concentration curves of CDTR and FRPM, and were CDTR: 1.6μg/mL and FRPM: 0.75μg/mL. Furthermore, the free fractions of the plasma concentrations were calculated using the unbound (free) fraction rates (CDTR: 0.08 and FRPM: 0.14). Based on the results (CDTR: 0.128μg/mL, FRPM: 0.105μg/mL), breakpoints of CDTR and FRPM were set at 0.12μg/mL and 0.06μg/mL, respectively.

た場合を想定し、6 mg/kg投与時の遊離型濃度 0.128 μ g/mL より低い MIC 濃度 0.12 μ g/mL (常用量投与なら 0.06 μ g/mL) をブレイクポイント (感受性 \leq 0.12 μ g/mL, 耐性 $>$ 0.12 μ g/mL) とした (Fig. 1)。なお、Fig. 1 の FRPM, CDTR の血漿中濃度曲線はブレイクポイントの設定を理解しやすくするために描いたもので、正確なものではない。

2) TBPM のブレイクポイント設定

戸塚らの報告¹⁰⁾では中耳炎を含む小児上気道感染症 70 例での解析結果から TBPM の臨床効果、細菌学的効果には $fAUC$ (the area under the unbound concentration-time curve)_{0-24hr} (遊離型抗菌薬の投与後 24 時間までの血中濃度曲線下面積) / MIC が主に関与しており、この値が 6 以上で臨床効果、及び菌消失率が 100% であったとしている。TBPM を 1 回 4 mg/kg 投与した場合の AUC_{0-12hr} は平均 5.49 μ g \cdot hr/mL¹¹⁾ であり、TBPM は 1 日 2 回投与するので AUC_{0-24hr} は 10.98 μ g \cdot hr/mL となる。その血漿中蛋白非結合率は 33%¹²⁾ なので $fAUC_{0-24hr}$ は 3.62 μ g \cdot hr/mL となり、これを 6 で割った値 0.61 μ g/mL 以下の濃度であれば、感受性ありと考えられる。従って MIC 測定分布表では 0.5 μ g/mL をブレイクポイント (感受性 \leq 0.5 μ g/mL, 耐性 $>$ 0.5 μ g/mL) と設定した (Table 1)。

3) TFLX のブレイクポイント設定

キノロン系抗菌薬の場合、肺炎球菌感染症患者に対して臨床効果が期待できるパラメータは $AUC/MIC > 30$ 、インフルエンザ菌などのグラム陰性菌感染症患者では $AUC/MIC > 100$ と報告されている¹³⁾。小児肺炎および中耳炎患者に TFLX 1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回投与した 165 例での解析では AUC_{0-12hr} : 平均 7.58 μ g \cdot hr/mL であった (大正富山医薬品株式会社からの提供資料)。24 時間での値 AUC_{0-24hr} は倍量の 15.16 μ g \cdot hr/mL となる。TFLX の蛋白結合率は 37.4% (遊離型, 62.6%) なので $fAUC_{0-24hr}$ は 9.49 μ g \cdot hr/mL であり、 $fAUC_{0-24hr}/MIC$ が

30, 100 になる MIC はそれぞれ 0.32 μ g/mL, 0.095 μ g/mL になる。従って、肺炎球菌、インフルエンザ菌のブレイクポイントを MIC 測定分布表ではそれぞれ 0.25 μ g/mL (感受性 \leq 0.25 μ g/mL, 耐性 $>$ 0.25 μ g/mL), 0.06 μ g/mL (感受性 \leq 0.06 μ g/mL, 耐性 $>$ 0.06 μ g/mL) とした (Table 1)。

結 果

条件を満たした 42 例の急性中耳炎 2 歳未満児のうち 31 例 (73.8%) から 35 株の細菌が検出された。内訳は肺炎球菌 7 株 (20.0%)、インフルエンザ菌 23 株 (65.7%)、モラクセラ・カタラーリス 3 株 (8.6%)、coagulase negative staphylococcus (CNS) 2 株 (5.7%) と急性中耳炎の 3 大起炎菌が 94.3% を占め、特にインフルエンザ菌の占める割合が多かった。

男女比は 12/19 と女児の割合が多く、年齢は生後 5 か月～1 歳 11 か月 (平均年齢 : 1 歳 3 か月) であった。

肺炎球菌における耐性菌の占める割合は PISP : 3 株, PRSP : 1 株で合計 4 株 (57.1%) であった。一方、インフルエンザ菌 23 株では BLNAS : 2 株 (8.7%), BLNAR : 19 株 (82.6%) BLPAR : 1 株 (4.35%), BLPACR : 1 株 (4.35%) と耐性菌の割合は 91.3% にも上った。

1. 肺炎球菌に対する抗菌薬感受性 (Table 1. Panel A)

肺炎球菌株に対する各抗菌薬の抗菌活性を *in vitro* でみた場合、TBPM が最もよく、MIC range は 0.03 ~ 0.06 μ g/mL にとどまり、肺炎球菌株の 85.7% で MIC は 0.03 μ g/mL 以下を示した (MIC₅₀ : \leq 0.03 μ g/mL, MIC₉₀ : 0.06 μ g/mL)。FRPM も TBPM と同程度の抗菌活性を示した (MIC range : 0.03 μ g ~ 0.12 μ g/mL, MIC₅₀ : \leq 0.03 μ g/mL, MIC₉₀ : 0.12 μ g/mL)。ペニシリン系抗菌薬の CVA/AMPC, AMPC は似通ったパターンを示し、MIC range, MIC₅₀, MIC₉₀ は共にそれぞれ 0.03 ~ 1 μ g/mL, 0.06 μ g/mL, 1 μ g/mL であった。

Table 1 Distribution of antimicrobial MIC for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* (Panel A) and *Haemophilus influenzae* (Panel B)

A: *Streptococcus pneumoniae* (7strains)

Antibiotics	MIC (μg/ml)												Susceptible (%)	
	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64		>128
TBPM	6	1												100
TFLX			7											100
FRPM	5	1	1											85.7
CDTR			3	1	2		1							42.9
CTRX			1	2	2	1	1							85.7
AZM								1	2	4 ^{a)}				0
AMPC	3	2		1		1								100
CVA/AMPC	4	1		1		1								100
PCG		3	2		1		1							42.7

B: *Haemophilus influenzae* (23strains)

Antibiotics	MIC (μg/ml)												Susceptible (%)	
	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64		>128
TBPM		1	3	4	5	6	2	2						56.5
TFLX	23													100
FRPM					3	3		8	9					0
CDTR	3			17	3									13
CTRX	3			15	5									100
AZM						7	13	3						100
AMPC					2	2	4	1	12	1	1 ^{b)}			34.8
CVA/AMPC					2	1	2	6	2	8	2			47.8
ABPC				1	1		5	5	6	3	1		1	8.7

□ S: susceptible
 ■ I: intermediate, ■ R: resistant; set according to the CLSI document M100-S21
 ■ R: resistant; set by the PK/PD parameters

Number in box indicates the number of strains. a) MIC>16μg/mL, b) MIC >164μg/ml
 TBPM: tebipenem, TFLX: tosusloxacin, FRPM: faropenem, CDTR: cefditoren, CTRX: ceftriaxone,
 AZM: azithromycin, AMPC: amoxicillin, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, PCG:
 benzylpenicillin, ABPC: ampicillin

面白いことに TFLX では全ての肺炎球菌株で MIC が 0.12μg/mL に集中していた。セフェム系抗菌薬の CDTR, CTRX では、MIC range, MIC₉₀ は共にそれぞれ 0.12 ~ 2μg/mL, 2μg/mL と同じであったが、MIC₅₀ は CDTR: 0.25μg/mL, CTRX: 0.5μg/mL と CDTR が 1 管低かった。AZM での MIC range は 4 ~ 16μg/mL と高い濃度に偏り、MIC₅₀, MIC₉₀ はともに > 16μg/mL と最も低い抗菌活性を示した。これをブレイクポイントから判断して臨床的に有効と予測される割合を感受性率で表すと、TBPM, TFLX, AMPC, CVA/AMPC はいずれも 100% になり、臨床効果が多いに期待できるという結果であった。次に FRPM は *in vitro* での感受性 (MIC) は TBPM

に次いでよかったが、1 株がブレイクポイント設定では耐性と判定され、MIC では AZM に次いで悪かった CTRX と同じ臨床効果 (感受性率: 85.7%) が期待できると判定された。CDTR の場合、*in vitro* では CTRX よりもやや良好な感受性 (低い MIC) を示したが、臨床的有効性の予測では感受性率: 42.9% (常用量では 0%) と CTRX の半分以下であった。MIC が最も高かった AZM は肺炎球菌感染による急性中耳炎に対する臨床的有効性は期待できないと予想された。

2. インフルエンザ菌に対する抗菌薬感受性 (Table1. Panel B)

インフルエンザ菌では TFLX が極めて良く、MIC

range, MIC₅₀, MIC₉₀は23株全てで0.03 μ g/mL以下であった. 次にセフェム系抗菌薬のCDTR, CTRXが良く, MIC range, MIC₅₀, MIC₉₀は共にそれぞれ0.03~0.5 μ g/mL, 0.25 μ g/mL, 0.5 μ g/mLと同じであった. 肺炎球菌株では最も高い抗菌活性を示し, 狭いMIC rangeに留まっていたTBPMはインフルエンザ菌株ではMIC rangeが0.06~4 μ g/mLとかなり広範囲に及んだ(MIC₅₀: 0.5 μ g/mL, MIC₉₀: 2 μ g/mL). FRPM及びペニシリン系抗菌薬はMIC rangeが0.5 μ g/mL以上の高濃度に分布し, その中ではFRPM(MIC₅₀: 4 μ g/mL, MIC₉₀: 8 μ g/mL)がCVA/AMPC(MIC₅₀: 8 μ g/mL, MIC₉₀: 16 μ g/mL), AMPC(MIC₅₀, MIC₉₀ともに16 μ g/mL)より少し良好な*in vitro*抗菌活性を示した. AZMでのMIC rangeは1~4 μ g/mLと高い濃度でしかも狭い範囲に偏っていた(MIC₅₀: 2 μ g/mL, MIC₉₀: 4 μ g/mL).

これらの抗菌薬をブレイクポイントから判断して臨床の有効性の予測で判定すると, インフルエンザ菌23株全てで0.03 μ g/mL以下のMICを示したTFLXは予想通り感受性は100%であった. CTRXではMIC:0.25 μ g/mLに15株(65.2%)が属していたが, 100%感受性ありと判定された. 驚いたことに比較的高い濃度のMICに分布していたAZMでも感受性率100%と予測された. その他ではTBPM(感受性率:56.5%), CVA/AMPC(感受性率:47.8%), AMPC(感受性率:34.8%)の順に効果が期待でき, CDTRは高用量でも感受性率:13.0%は低く, FRPMでは感受性率が0%となりインフルエンザ菌による急性中耳炎には無効と考えられた.

考 察

1. CLSIブレイクポイントとPK/PDブレイクポイントについて

CLSIはブレイクポイント設定のパラメータとしてMIC分布状況, 抗菌薬のPK/PDの特徴, および抗菌薬使用例における臨床成績の結果を用いている¹⁴⁾. 抗菌薬を推奨量で投与した場合に

感染部位での抗菌薬濃度により菌の増殖が抑制されて臨床効果が期待できる場合を感受性, 抗菌薬が感染部位に高濃度に移行する場合(例えばキノロン系抗菌薬や尿中の β ラクタム系抗菌薬など)や高用量投与した場合(例えば β ラクタム系抗菌薬)に臨床効果が期待できる場合を中等度耐性, 抗菌薬投与による感染部位での臨床効果が期待できない場合を耐性と分類している. つまり, 臨床効果を想定したブレイクポイントということになる. PK/PDブレイクポイントも血中のPK/PDパラメータを基に臨床効果を予測するために設けられたもので, MICがブレイクポイント以下であればその抗菌薬で治療した場合に80%以上の確率で臨床効果が期待できるように設定されているのが一般的である. 以上から急性中耳炎における抗菌薬の臨床効果の予測にこれらのブレイクポイントを用いることは適当であると考えられた. ただ, 抗菌薬の組織移行効率は感染部位により異なり, 例えば耳鼻咽喉科領域では扁桃腺に比較して中耳や副鼻腔への薬剤移行効率が悪いことが知られている. 同じ抗菌薬でも感染部位別にブレイクポイントを設定することが望まれるが, 血中から中耳貯留液への抗菌薬移行効率に関する資料は少なく, 今回は抗菌薬の血漿中遊離型濃度(蛋白非結合率)を採用することにより中耳への薬剤移行効率の代用とした. ただし, 抗菌薬の中耳貯留液濃度に関する文献がある場合はできるだけ参考にし, ブレイクポイントが適当であるかどうかとも検証した.

CTR, AZM, AMPC, CVA/AMPC, ABPC, のブレイクポイントにはCLSI文書¹⁾を用い, FRPM, CDTR, TFLX, TBPMではPK/PDパラメータを用いたので, それぞれの計算式で行った場合のブレイクポイントに大差があれば, これらの抗菌薬の臨床効果の予測は同列に扱えないことになる. そこで, 今回調べた β ラクタム系抗菌薬の中でCLSIブレイクポイントがあるCTR, CVA/AMPC, ABPC(肺炎球菌の場合, 注射薬に関してはABPC独自の区分ではなく, ペニ

シリン系注射薬は一括して、MICが $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を感受性、 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ を中等度耐性、 $8\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を耐性と区分してある)についてCLSIブレイクポイントとPK/PDブレイクポイントを比較した。

1) β ラクタム系抗菌薬のブレイクポイント

Craig¹⁵⁾は小児急性中耳炎症例で β ラクタム系抗菌薬投与前および投与開始数日後に同一症例でそれぞれ鼓膜穿刺を行い、抗菌薬投与後の中耳貯留液中の肺炎球菌、インフルエンザ菌の消失率と $T > \text{MIC}$ との関係を調べた。それによると $T > \text{MIC}$ が40%以上の場合に菌消失率が85~100%になっており、 β ラクタム系抗菌薬は $T > \text{MIC}$ が40%以上になるような投与量、投与方法を行えば臨床効果が期待できることを示した。CTR_X, 60mg/kg (急性中耳炎ガイドライン推奨量)を1日1回1時間で点滴した場合、血中で $25\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上、 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度はそれぞれ13.7時間、7.6時間持続することになり(中外製薬株式会社からの提供資料)、 $T > \text{MIC}$ が明らかに40%(9.6時間)以上となる血中濃度は $25\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下となる。CTR_Xの蛋白非結合率は約10%¹⁶⁾なので、血中の遊離型濃度 $2.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下、つまりMICが $2.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下なら中耳炎での臨床効果が期待できる。これをMIC濃度測定表に当てはめると $2.0\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下が感受性となる。CLSI文書では肺炎球菌、インフルエンザ菌ではそれぞれ $1.0\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下($2.0\mu\text{g}/\text{mL}$ は中等度耐性)、 $2.0\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を感受性と区分しており(Table 1)、ほぼ一致した値になっている。同じようにCVA/AMPC¹⁷⁾、ABPC¹⁸⁾を検証すると、両者に違いがあってもブレイクポイントの差は1管程度である。すなわち β ラクタム系抗菌薬に関しては、両者のブレイクポイントはほぼ一致した値になっていた。

一方、両者のブレイクポイントの差はAZMならびにインフルエンザ菌におけるキノロン系抗菌薬で大きかった。

2) キノロン系抗菌薬のブレイクポイント

キノロン系抗菌薬の場合、肺炎球菌では例えばlevofloxacin (LVFX), moxifloxacin (MFLX)でのCLSIブレイクポイントはそれぞれ、 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ になっている。LVFX, 500mg,あるいはMFLX, 400mgを1回投与した場合の $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ および蛋白結合率はそれぞれ $52\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、31%と $51.5\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、50%なので¹⁹⁾、PK/PDブレイクポイント($f\text{AUC}_{0-24\text{hr}}/\text{MIC} > 30$ になるMIC)はLVFX: $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MFLX: $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、両者のブレイクポイントは1管の違いですんでいる。一方、インフルエンザ菌ではCLSIブレイクポイントは肺炎球菌と同じくLVFX, MFLXでそれぞれ $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ になっているが、PK/PDブレイクポイント($f\text{AUC}_{0-24\text{hr}}/\text{MIC} > 100$ になるMIC)ではそれぞれ $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $0.25\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、CLSIブレイクポイントより2管低い濃度になっている。しかし今回TFLXで検討した結果では、インフルエンザ菌株に対するTFLXのMICは全て $0.03\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下だったので、CLSIが仮にTFLXに関してインフルエンザ菌におけるブレイクポイントを設定(LVFX, MFLXを含めたキノロン系薬のパターンから予想すれば、恐らく $0.25\mu\text{g}/\text{mL}$ あるいは $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ になる)したとしても今回の症例ではPK/PDブレイクポイント($0.06\mu\text{g}/\text{mL}$)から求めたTFLXの感受性率と同じ100%となり、臨床効果の予測に差は生じないと考えられた。

3) AZMのブレイクポイント

AZMの臨床効果は C_{max} (最高血中濃度)に最もよく相関するという報告²⁰⁾、と AUC/MIC に依存するという意見²¹⁾がある。Daganら²¹⁾は3歳以下の小児急性中耳炎症例にAZM: 10mg/kg, 1日1回計3日間投与し、投与前と投与開始後4~5日にそれぞれ鼓膜穿刺により採取した中耳貯留液を用いて細菌検査を行い、MICと中耳貯留液中の細菌の消失との関係を調べた。それによると、AZM投与前にインフルエンザ菌が検出された30例のう

ち16例(53.3%)で投与開始後4~5日の中耳貯留液にも同菌が検出されたが、いずれの菌株でもMICはNCCLS(CLSIの旧名称)のブレイクポイント(4 μ g/mL)以下、その内さらに80%の株でMICは2 μ g/mL以下であった。つまりCLSIブレイクポイントではこれらのインフルエンザ菌はすべて感受性ありと判定された。また、一部の症例で2回目の鼓膜穿刺の際、採血も行っており、血漿中、中耳貯留液中のAZM濃度の測定結果は、それぞれ平均0.07 μ g/mL、3.51 μ g/mLであり、中耳貯留液ではAZM投与開始後数日でもCLSIブレイクポイント(4 μ g/mL)に近い高い濃度を保っていた。これらの数値からはAZM投与により中耳貯留液中の菌消失症例はほぼ100%近いと予想されるが、実際は半分以下であった。その理由としてAZMは細胞内移行が主であり、中耳貯留液から検出される高いAZM濃度は中耳貯留液中の好中球などの炎症細胞内に取り込まれたものを反映し、中耳貯留液の液体成分に含まれる濃度は血漿中濃度と同じ程度に僅かであるため、液体成分中のインフルエンザ菌に対して十分効果を発揮できなかったのではないかと彼らは考察している。また、Daganら²²⁾は小児急性中耳炎におけるAZMとCVA/AMPCの比較試験を行い、CVA/AMPC治療例では中耳貯留中のインフルエンザ菌が30例中26例(87%)で消失していたのに対して、AZM治療例では33%(13/33)と少なかったことからインフルエンザ菌による急性中耳炎の治療にAZMは不適當ではないかと述べている。

さらに彼らはPK/PDパラメータから求めたAZMのブレイクポイントは肺炎球菌、インフルエンザ菌ともに0.12 μ g/mLであり、NCCLS(1997年度版)のブレイクポイントである肺炎球菌:0.25 μ g/mL(2011年度版のCLSIでは0.5 μ g/mL)、インフルエンザ菌:4 μ g/mLをいずれも0.12 μ g/mLに変更すべきではないかと述べている。これに従えば、CLSIブレイク

ポイントでは100%感受性であった我々の症例でのインフルエンザ菌株はすべて耐性になり、どちらのブレイクポイントを採用するかで全く反対の結果になる。しかし我々は耳漏からのインフルエンザ菌検出症例で、CVA/AMPCでは中々止まらなかった耳漏がAZM投与開始後翌日には停止した例も経験(未発表データ)しており、彼らのブレイクポイント設定には同意できない。ただ既に述べたようにAZM投与後の約半数の症例でMICがCLSIブレイクポイント以下であったインフルエンザ菌が中耳貯留液から検出されたという報告²¹⁾がある以上、CLSIブレイクポイントを用いてインフルエンザ菌株のAZM感受性率:100%と判定した我々の今回の結果は信頼性に乏しいと見るべきかもしれない。インフルエンザ菌はバイオフィルムの形成や²³⁾、細胞内に侵入して抗菌薬との接触を避けて生き残ろうとする性質がある。このような状態のインフルエンザ菌には β ラクタム系抗菌薬での効果は期待しがたいが、AZMは細胞内移行に極めて優れているという特徴から効果を発揮する。少なくともAMPCあるいはCVA/AMPC治療が無効であったインフルエンザ菌による急性中耳炎の2次治療としてAZMの存在価値があると考えられる。いずれにしろAZMは血漿中濃度に比較して中耳貯留液濃度が約200倍と極めて高く²⁴⁾、血漿中濃度でのパラメータを用いるPK/PDブレイクポイント設定には無理があると思われる。臨床成績の結果をパラメータの一つとして採用しているCLSIブレイクポイントが現時点では適當と思われた。

2. 薬剤感受性から見た抗菌剤の選択について

今回、急性中耳炎の主な起炎菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌について、9種類の抗菌薬についてCLSIならびにPK/PDブレイクポイントを設定し、*in vitro*での薬剤抗菌活性検査の結果から臨床効果を予測した。

1) 肺炎球菌

肺炎球菌では*in vitro*での抗菌活性はTBPM

が最もよく、85.7%の肺炎球菌株がMIC ≤ 0.03μg/mLを示した。MIC分布からはFRPM, CVA/AMPC, AMPC, TFLXはいずれもよく、CDTRとCTRXは同程度であり、AZMはMIC₅₀, MIC₉₀ともに>16μg/mLと最も悪かった。これをブレイクポイントから判断して臨床的に有効と予測される割合を感受性率で表すと、TBPM, TFLX, AMPC, CVA/AMPCでは100%, FRPMとCTRXで85.7%, CDTRの場合、高用量で42.7% (常用量では0%), AZMでは0%という結果であった。

従って、肺炎球菌の場合、TBPM, TFLX, AMPC, CVA/AMPC, FRPM, CTRXでは十分効果が期待され、CDTR高用量ではこれが半数以下になり、CDTR常用量、AZMでは効果は期待できないと予想された。

今回の結果からは起炎菌が肺炎球菌の急性中耳炎では、ガイドラインが推奨しているAMPC, CVA/AMPCが第一次選択薬として適当と考えられ、もしこれで効果がなかった場合は、TBPM, TFLXが次の選択薬として最有力候補と考えられた。

2) インフルエンザ菌

インフルエンザ菌ではMICが低濃度に分布していたTFLX (MIC₅₀, MIC₉₀ともに≤0.03μg/mL)と、比較的低濃度のMICに分布していたCTRX (MIC₅₀:0.25μg/mL, MIC₉₀:0.5μg/mL)はブレイクポイントから判断した臨床的感受性予測でも100%であった。AZMではMICは高値を示したがすべて感受性と判断された。ただし、既に述べたようにAZMではMICと臨床効果の相関関係が弱いことを考慮すべきである。一方CDTRはMIC分布でみるとMIC₅₀は0.25μg/mL, MIC₉₀は0.5μg/mLとCTRXと同じであったが感受性率は13% (3例/23例)と低かった。ただ、CDTRではMIC:0.25μg/mLに73.9%のインフルエンザ菌株が集中しており、MIC:0.25μg/mLを感受性に含めると感受性率は87%に達する。つまり今回我々が設定し

た0.12μg/mLがブレイクポイントとして適当かどうかで結果が大きく異なるので注意が必要である。この点に関してはCDTRに対するMICが0.12μg/mLあるいは0.25μg/mLであったインフルエンザ菌による急性中耳炎症例をそれぞれ数多く集積して、両者のMICと臨床効果の相関関係を比較してブレイクポイントとしてどちらが適当であるかを検証することが望まれる。

Mutant selection window (耐性菌選択域)という仮説が主にキノロン系薬に対する耐性化の指標として唱えられているが²⁵⁾、これは細菌がMICをやや上回る程度の濃度に暴露された場合に感受性株の中にごくわずか混ざっていた耐性株が生き残り増殖する、つまり耐性菌のみが選択されるという考え方から生まれている。また、MICがブレイクポイントに非常に近い値の抗菌薬を使用した場合には耐性菌が出現しやすいことが指摘されている²⁶⁾。これらことから、ブレイクポイント近くに細菌株のMICが集中しているような抗菌薬では耐性化が起こりやすいと考えられる。2005年2月～2008年2月に施行された多施設間臨床試験の結果 (急性中耳炎ガイドライン¹⁾)での表7)では、今回設定したインフルエンザ菌でのCDTRのPK/PDブレイクポイント0.12μg/mLならびに両側1管にMIC (0.0625μg/mL:25株, 0.125μg/mL:33株, 0.25μg/mL:90株)をもつインフルエンザ菌株が集中している (148株/336株, 44%)。これはインフルエンザ菌のCDTR耐性化が進むことを予想させる結果であり、実際、多施設間臨床試験の結果では0.125μg/mLであったインフルエンザ菌株のCDTRにおけるMIC₅₀が、我々の結果では0.25μg/mLと1管上昇していた。

TBPMでは56.5%と半数以上で感受性であった。杉田²⁷⁾は小児急性中耳炎患児17例にTBPMを6mg/kg (常用量の1.5倍)を投与し、0.5～5時間後に血液、中耳貯留液を採取

し、それぞれのTBPM濃度を測定している。それによるとTBPMの中耳貯留液濃度は平均1.2 μ g/mLであった。今回我々はTBPMのブレイクポイントを0.5 μ g/mLに設定した場合の感受性率(56.5%)を割り出したが、杉田の報告を考慮するとMIC:1.0 μ g/mLのインフルエンザ菌(我々の結果からは6株/23株:26%と最も多かった)感染症例でもTBPM投与量を増やすことにより有効症例が増えると予想された。なお、肺炎球菌では良好な感受性を示したFRPMでの感受性率は0%であり、インフルエンザ菌による急性中耳炎にFRPMは無効と考えられた。

以上のことから起炎菌がインフルエンザ菌の急性中耳炎では、AMPCあるいはCVA/AMPC投与により改善のみられなかった場合、最も効果が期待できるのはTFLXで、次にCTRX、AZM、TBPMの順であると予想され、これらの抗菌薬が次の選択肢として適当と考えられた。

結 語

AZMのCLSIブレイクポイントが肺炎球菌とインフルエンザ菌で著しく異なることから推測されるように、*in vitro*では判断できない*in vivo*での菌の病原性の強さの違いや抗菌薬による殺菌効果の違いがある。例えば、小児急性乳様突起炎の起炎菌の大部分は肺炎球菌であり、モラクセラ・カタラーリスで起こることは極めて稀といわれている²⁸⁻³⁰⁾。つまり、*in vitro*ではわからない細菌の病原性の強さの違いが*in vivo*での現象でわかることがある。また、抗菌薬を経口で投与する場合、血中への吸収や中耳貯留液への移行は同じ抗菌薬でしかも体重換算で同じ投与濃度であっても患者間で異なることがわかっており³¹⁾、たとえ*in vitro*での薬剤感受性試験では良好な抗菌活性を示しても、抗菌薬の中耳貯留液への到達率の差で患者間の臨床効果に差がでる可能性も十分ありえる。フィンランドで3歳以下の小児急性中耳炎症例を2つの群に分けてCVA/AMPC(但

しCVA:5.7mg/kg/日、AMPC:40mg/kg/日を1日2回に分けて投与)とプラセボをそれぞれ7日間投与した比較試験を行っているが、治療失敗例の割合はCVA/AMPC投与例、プラセボ投与例でそれぞれ18.6%、44.9%と有意差($p < 0.001$)をもって抗菌薬投与は患者に有益であったと報告している³²⁾。見方を変えれば約半数の小児急性中耳炎症例では抗菌薬治療は必要なかったことになる。以上述べてきたことからわかるように急性中耳炎治療における抗菌薬の臨床効果には不確かな要素がいくつかあり、*in vitro*の結果を*in vivo*にそのまま当てはめることはできない。

しかしながら、急性中耳炎の主要起炎菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌の*in vitro*での抗菌活性の結果から*in vivo*での効果を予測しようとした我々の今回の解析結果は、本邦における小児急性中耳炎症例の抗菌薬選択の一助にはなると思われる。

参 考 文 献

- 1) 日本耳科学会, 日本小児耳鼻咽喉科学会, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会編: 小児急性中耳炎診療ガイドライン2009年版, 金原出版, 2009
- 2) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-first informational supplement. CLSI document M100-S21. CLSI, Wayne, PA, 2011
- 3) 戸塚恭一, 三嶋廣繁, 宮崎修一, 他: 日常診療に役立つ抗感染薬のPK-PD. 株式会社ユニオンエース(東京) p18-29, 2010
- 4) Dudhani RV, Turnidge JD, Nation RL, et al: fAUC/MIC is the most predictive pharmacokinetic/pharmacodynamic index of colistin against *Acinetobacter baumannii* in murin thigh and lung infection models. J Antimicro Chemother 65:1984-1990, 2010
- 5) Kawamoto H, Nomura N, Mitsuyama J, et al: Antibiotic susceptibility of blood-borne

- Streptococcus pneumoniae* and efficacy assessment of respiratory quinolones using Monte Carlo simulation. *Jpn J Antibiot* 63: 1-10, 2010
- 6) Mouton JW, Dudley MN, Cars O, et al: Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic(PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicro Chemother* 55:601-607, 2005
- 7) Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 26: 1-10, 1998
- 8) 豊永義清: PK/PD 理論に基づくファロペネムの肺炎球菌感染症に対する適切な投与法の検討. PTM (Physicians' Therapy Manual) 「最新の疾患別治療マニュアル」, 日本メディス株式会社, 5(6)DEC, 2007
- 9) 阿部教行, 小松 方, 福田沙織, 他: *Streptococcus pneumoniae* に対する経口βラクタム系薬の抗菌活性に及ぼす血清蛋白結合率の影響. *日治療会誌* 55:368-373, 2007
- 10) 戸塚恭一, 相澤一雅, 森田 順, 他: 小児患者における tebipenem pivoxil 細粒の PK-PD 解析. *日治療会誌* 57: 186-191, 2009
- 11) 砂川慶介: 新規経口カルバペネム系抗菌薬「テビペネム ピボキシル」(オラベネム®小児用細粒 10%) の薬理学的特性と臨床成績. *日治療会誌* 57: 279-294, 2009
- 12) Sato N, Kijima K, Koresawa T, Mitomi N, Morita J, Suzuki H et al: Population pharmacokinetics of Tebipenem Pivoxil (ME1211), a novel oral carbapenem antibiotic, in pediatric patients with otolaryngological infection or pneumonia. *Drug Metab Pharmacokin* 23:434-446, 2008
- 13) Nightingale CH, Grant EM, Quintiliani R: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. *Chemotherapy* 46 Suppl 1: 6-14, 2000
- 14) Clinical and Laboratory Standards Institute. Development of in vitro susceptibility testing criteria and quality control parameters; approved guideline-3rd ed. CLSI document M23-A3. CLSI, Wayne, PA, 2008
- 15) Craig WA.: Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagn Microbiol Infect Dis* 25:213-217, 1996
- 16) 坂田 宏: *Streptococcus pneumoniae* 及び *Haemophilus influenzae* に対する抗菌薬の抗菌活性と蛋白結合の検討. *Jpn J Antibiot* 59: 373-381, 2006.
- 17) Koeth LM, Jacobs MR, Good CE, et al: Comparative in vitro activity of a pharmacokinetically enhanced oral formulation of amoxicillin/clavulanic acid (2000/125 mg twice daily) against 9172 respiratory isolates collected worldwide in 2000. *Int J Infect Dis* 8:362-373, 2004
- 18) 戸塚恭一, 三鴨廣繁, 宮崎修一, 他: 日常診療に役立つ抗感染症薬の PK-PD. 株式会社 ユニオンエース (東京) p144, 2010
- 19) 戸塚恭一, 三鴨廣繁, 宮崎修一, 他: 日常診療に役立つ抗感染症薬の PK-PD. 株式会社 ユニオンエース (東京) p55, 2010
- 20) Hollander JG, Knudsen JD, Mouton JW et al: Comparison of pharmacodynamics of azithromycin and erythromycin in vitro and in vivo. *Antimicro Agents Chemother* 42:377-382, 1998
- 21) Dagan R, Johnson CE, McLinn S, et al: Bacteriologic efficacies of oral azithromycin and oral cefaclor in treatment of acute otitis media in infants and young children. *Antimicro Agents Chemother* 44:43-50, 2000
- 22) Dagan R, Leibovitz E, Fliss DM, et al: Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate versus azithromycin in

- acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 19:95-104, 2000
- 23) Moriyama S, Hotomi M, Shimada J, et al: Formation of biofilm by *Haemophilus influenzae* isolated from pediatric intractable otitis media. *Auris Nasus Larynx* 36:525-531, 2009
- 24) Pukander J and Rautianen: Penetration of azithromycin into middle ear effusions in acute and secretory otitis media in children. *J Antimicrob Chemother* 37 suppl C 53-61, 1996
- 25) Drlica K, Zhao X: Mutant selection window hypothesis updated. *Clin Infect Dis* 44:681-688, 2007
- 26) Forrest A, Nix DE, Ballou CH: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 37:1073-1081, 1993
- 27) 杉田麟也: テピベネム ピボキシルの小児急性中耳炎に対する臨床効果と中耳貯留液中濃度に関する研究. 第112回日耳鼻総会学術講演会抄録 p342, 2011
- 28) Niv A, Nash M, Slovik Y, et al: Acute mastoiditis in infancy: the Soroka experience: 1990-2000. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 68:1435-1439, 2004
- 29) Broides A, Dagan R, Greenberg D et al: Acute otitis media caused by *Moraxella catarrhalis* epidemiologic and clinical characteristics. *Clin Infect Dis* 49: 1641-1647, 2009
- 30) Bakhos D, Trijolet JP, Moriniere S, et al: Conservative management of acute mastoiditis in children. *Arch Otolaryngol Head neck Surg* 137:346-350, 2011
- 31) Pichichero ME, Reed MD: Variations in amoxicillin pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters may explain treatment failures in acute otitis media. *Paediatr Drugs* 11:243-249, 2009
- 32) Tahtinen PA, Laine MK, Huovinen P, et al: A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med* 364:116-126, 2011

連絡先: 江浦正郎

〒 869-1235

熊本県菊池郡大津町室 210-6

えうら耳鼻咽喉科クリニック

TEL 096-340-3387 FAX 096-340-3388