

【原著・臨床】

Penicillin 耐性肺炎球菌による小児急性中耳炎の臨床的、細菌学的検討

宇野 芳史

宇野耳鼻咽喉科クリニック

(平成 10 年 7 月 14 日受付・平成 10 年 9 月 8 日受理)

1996 年 9 月から 1997 年 8 月に検出した小児急性中耳炎由来のペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP) あるいはペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) の臨床的細菌学的検討を行い以下の結果を得た。

1. 40 例 43 株の PISP, PRSP が検出されたが、これは同期間に検出された肺炎球菌全体の 61.2% であり、いままでの報告よりも耐性化の頻度が進んでいた。
2. 検出症例の年齢は生後 2 か月から 6 歳 (平均 1.8 歳) と比較的低位年齢の症例が多く、また女児よりも男児に多く見られた。
3. 血清型別では 19, 23, 6 型の順に多く検出されたが、23 型が検出された症例で難治化する傾向が認められた。
4. 第一選択とすべき経口セフェム系抗生物質は cefditoren pivoxil, ceftoram pivoxil と考えられたが、症例によっては clindamycin も優れた感受性を示すものがあつた。しかし、CLDM を使用する場合には高度耐性菌も存在するため、必ず MIC 測定をしたのちに使用すべきであると考えられた。
5. 経口抗生物質、鼓膜切開術等の治療で良好な結果の得られた症例は 70% で、25% の症例では、耳漏の持続が認められたり、反復性中耳炎に移行し、繰り返し PISP, PRSP が検出され治療へ抵抗した。

Key words: 肺炎球菌, PISP, PRSP, 薬剤感受性, 小児急性中耳炎

肺炎球菌は、呼吸器親和性が強く、喀痰、咽頭粘液などの呼吸器材料や、耳漏、鼻汁などの耳鼻咽喉科材料から検出され、呼吸器感染症、耳鼻咽喉科感染症の重要な起炎菌となる。従来、肺炎球菌はペニシリンに対する感受性が高く、本菌が検出された場合にはペニシリン製剤を投与することにより良好な治療成績を得ることができていた。しかしながら、1967 年にペニシリンに耐性を示すペニシリン耐性肺炎球菌が南アフリカで検出されて以来¹⁾、徐々にペニシリン耐性肺炎球菌の報告が増えており、わが国でも、1981 年に初めてペニシリン耐性肺炎球菌の検出が報告されている²⁾。耳鼻咽喉科領域でも、最近、ペニシリン耐性肺炎球菌による感染症症例の報告が見られる³⁻¹⁰⁾。しかしながら、それらの報告は、大規模施設からの報告が多く、耳鼻咽喉科領域の急性期の感染症、特に小児の感染症を取り扱う機会の多い第一線の診療所からの報告はほとんど見られない。今回当院で認められたペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (以下 PISP) および耐性肺炎球菌 (以下 PRSP) による感染症のうち、特に、小児急性中耳炎について検討を行ったので、文献的考察を加え報告する。

I. 材料と方法

対象は、1996 年 9 月から 1997 年 8 月までの 1 年間に当院で治療を行った小児急性中耳炎症例のうち、繰り返し PISP および PRSP の認められた 3 例を含む 40

例 43 株である。性別は男児 24 例 26 株、女児 16 例 17 株、年齢は 2 か月から 6 歳、平均 1 歳 8 か月であった (Fig. 1)。

1. 細菌検査の方法

細菌検査は、原則として、外耳道を消毒した後に鼓膜切開を行い、中耳から得られた貯留液を用いて行い、また、初診時に外耳道に耳漏の見られた一部の症例では、外耳道の消毒を行った後に中耳から得られた耳漏を用いて行った。PISP および PRSP のスクリーニングは、岡山医学検査センターにて行った。分離培養は、血液寒天培地およびチョコレート寒天培地で、35℃ 5% 炭酸ガス培養で 2 日間行い、PISP および PRSP の確認はディスク拡散法で、昭和 1 濃度 (PCG 2) を使用して行った。1996 年 12 月以降に検出された PISP および PRSP (30 株) については、岡山医学検査センターでのスクリーニングの後、薬剤感受性および MIC 測定を明治製薬中央研究所にて日本化学療法学会標準法¹¹⁾に従い、微量液体希釈法を用いて測定した。PISP および PRSP の定義については、1996 年 11 月以前の検出菌については、ディスク拡散法で、昭和 1 濃度 (PCG 2) を使用してのみ行ったため、PISP および PRSP を区別せずに検討した。1996 年 12 月以降の検出菌については米国臨床検査標準委員会 (NCCLS) の

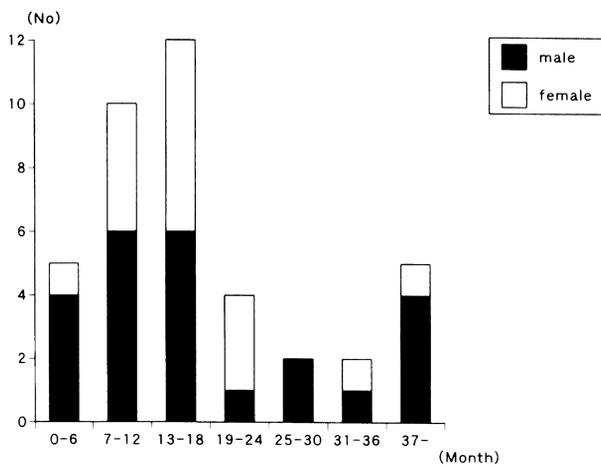


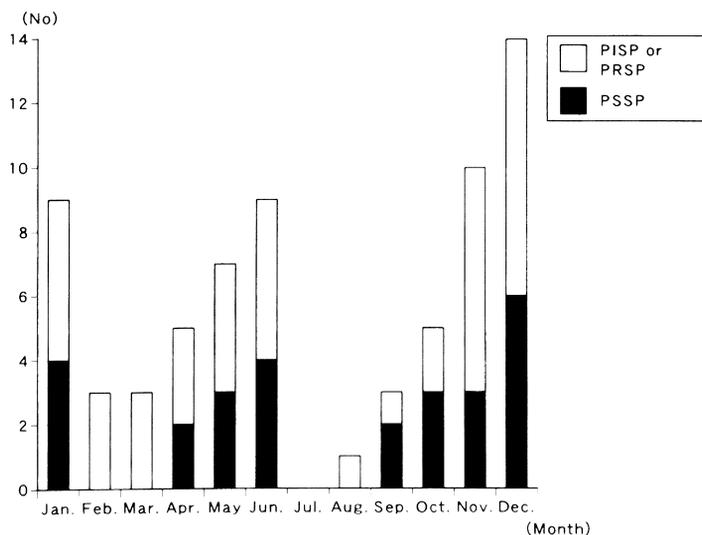
Fig. 1. Age and sex distribution of acute otitis media resulting from *Streptococcus pneumoniae*.

判定基準に準拠した¹²⁾。すなわち、肺炎球菌の PCG に対する MIC がそれぞれ $0.06 \mu\text{g/ml}$ 以下であるものをペニシリン感性肺炎球菌 (以下 PSSP), $0.13-1.0 \mu\text{g/ml}$ のものを PISP, $2.0 \mu\text{g/ml}$ 以上のものを PRSP と判定した。また、一部の菌株 (25 株) においては、莢膜膨化試験を用いて型別血清の検討を行った¹³⁾。

II. 結 果

1. 細菌学的検討 (薬剤感受性)

今回の検討期間に肺炎球菌は 70 株検出された。内訳は、PSSP は 27 株、PISP あるいは PRSP は 43 株であった。また、今回検討を行った株では、昭和一濃度ディスク法と微量液体希釈法の結果に差を認めたものはなかった。肺炎球菌の検出時期は、7 月を除き各月で検出されたが、8、9 月の夏期には少なかった。また、PISP あるいは PRSP の割合は 11 月から 6 月の間で PSSP の割合を上回っていた (Fig. 2)。



PSSP: penicillin-sensitive *S. pneumoniae*
 PISP: penicillin-insensitive *S. pneumoniae*
 PRSP: penicillin-resistant *S. pneumoniae*

Fig. 2. Monthly distribution of *Streptococcus pneumoniae*.

今回はこの PISP および PRSP が検出された症例および検出株について検討を行った。

PISP および PRSP と同時に検出された菌種は、同時に検出された菌種が 2 菌種の場合は、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 7 株、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 2 株、インフルエンザ菌 1 株、コリネバクテリウム 1 株であり、3 菌種の場合はコアグララーゼ陰性ブドウ球菌とインフルエンザ菌の混合感染であった。

薬剤感受性については、経口抗生物質のうち代表的な 15 製剤 (benzylpenicillin: (PCG), ampicillin: (AMPC), cefaclor: (CCL), cefditoren pivoxil: (CDTR-PI), cefpodoxime proxetil: (CPDX-PR), cefteram pivoxil: (CFTM-PI), cefixime: (CFIX), cefdinir: (CFDN), fosfomycin: (FOM), erythromycin: (EM), clarithromycin: (CAM), clindamycin: (CLDM), ofloxacin: (OFLX), levofloxacin: (LVFX), minocycline: (MINO)) について検討を行った。それぞれの抗生物質の MIC のピークは、PCG: $1 \mu\text{g/ml}$, ABPC: $1 \mu\text{g/ml}$, CCL: $> 4 \mu\text{g/ml}$, CDTR-PI: $0.25 \mu\text{g/ml}$, CPDX-PR: $2 \mu\text{g/ml}$, CFTM-PI: $0.5 \mu\text{g/ml}$, CFIX: $> 4 \mu\text{g/ml}$, CFDN: $2 \mu\text{g/ml}$, FOM: $> 4 \mu\text{g/ml}$, MINO: $4 \mu\text{g/ml}$, EM: $2 \mu\text{g/ml}$, CAM: $2 \mu\text{g/ml}$, CLDM $\leq 0.125 \mu\text{g/ml}$, OFLX: $1 \mu\text{g/ml}$, LVFX: $1 \mu\text{g/ml}$, であった。また、各抗生物質の抗菌力を MIC_{50} , MIC_{90} で検討比較を行ってみると、 MIC_{50} が $1 \mu\text{g/ml}$ 以下のものは、感受性の良好な順に CLDM が $0.125 \mu\text{g/ml}$, CDTR-PI が $0.5 \mu\text{g/ml}$, PCG, CFTM-PI, LVFX が $1 \mu\text{g/ml}$ であった。 MIC_{90} が $1 \mu\text{g/ml}$ 以下のものは、CDTR-PI, PCG, CFTM-PI, LVFX のいずれも $1 \mu\text{g/ml}$ であり、 $0.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示した経口抗生物質はなかった (Table 1)。これら 5 種の抗生

Table 1. MIC of *Streptococcus pneumoniae*

	MIC range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₈₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
Penicillin-G	0.25~4	1	1	1
Ampicillin	0.25~>4	1	2	2
Cefaclor	>4	>4	>4	>4
Cefditoren	0.25~1	0.5	0.5	1
Cefpodoxime	1~4	2	2	2
Cefteram	0.25~2	0.5	1	1
Cefixime	2~>4	>4	>4	>4
Cefdinir	2~>4	2	2	4
Fosfomycin	>4	>4	>4	>4
Erythromycin	1~>4	2	4	>4
Clarithromycin	0.06~4	2	2	4
Clindomycin	0.125 \leq ~>4	\leq 0.125	\leq 0.125	>4
Ofloxacin	1~2	1	2	2
Lovofloxacin	0.5~1	1	1	1
Minocycline	0.25~>4	4	>4	>4

物質のうち CDTR-PI, PCG, CFTM-PI, LVFX は比較的急峻な抗菌力の累積分布曲線を示したが、CLDM は、約 86% の菌株では、0.125 $\mu\text{g/ml}$ 以下と強い抗菌力を示したが、残りの約 14% の菌株では、16 $\mu\text{g/ml}$ 以上と高度耐性を示し、その間の中等度の感受性を示した菌株は 1 例も認められなかった (Fig. 3 a, b)。

血清型の検討は 25 株で行った。6, 19, 23 の 3 型が検出された。6 型は 2 株、19 型は 18 株、23 型は 5 株であった。PRSP の 3 株は 19 型が 1 株、23 型が 2 株であった (Table 2)。

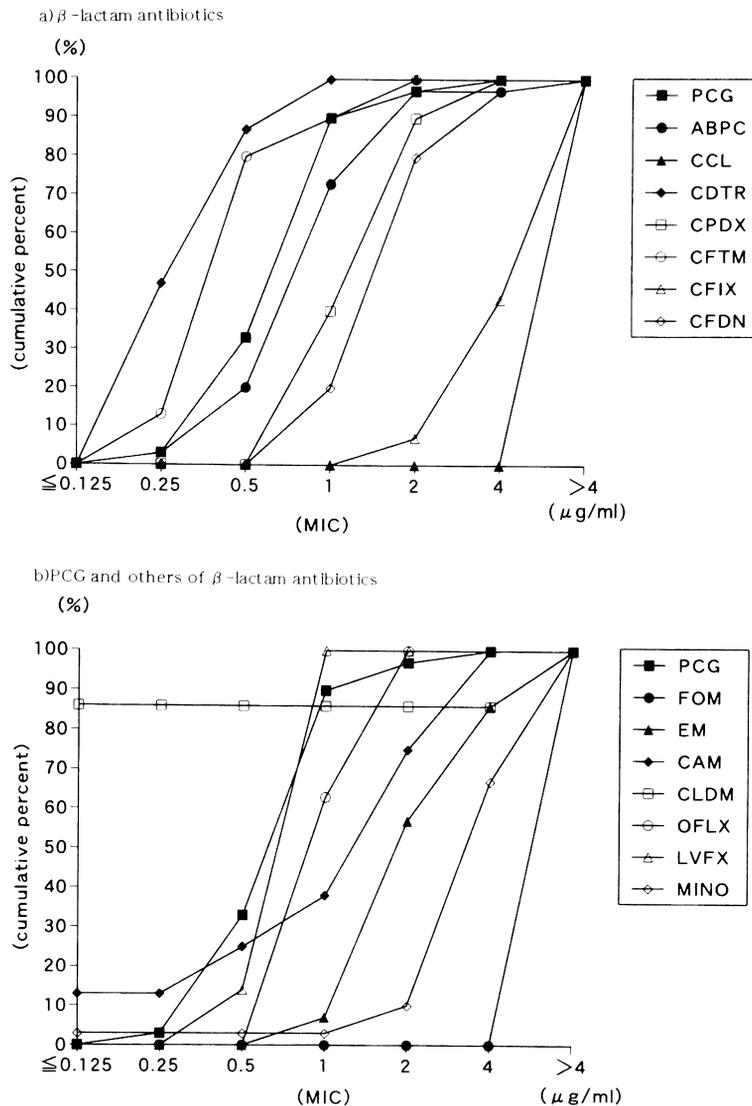
2. 臨床的検討

PISP および PRSP が検出された症例 40 例について検討を行った。治療成績は、(1) 1 回の鼓膜切開と抗生物質投与で治癒した症例 (A 群)、(2) 2 回の鼓膜切開と抗生物質投与で治癒した症例 (B 群)、(3) 反復性中耳炎に移行し鼓膜換気チューブ留置術を施行した症例 (C 群)、(4) 鼓膜換気チューブ留置術を施行するも留置後も耳漏が反復した症例 (D 群)、(5) 追跡ができなかった症例 (E 群) に分けて検討を行った。A 群の 1 回の鼓膜切開と抗生物質投与で治癒した症例は 40 例中 16 例 (40%)、B 群の 2 回の鼓膜切開と抗生物質投与で治癒した症例は 40 例中 2 例 (5%)、C 群の反復性中耳炎に移行し鼓膜換気チューブ留置術を施行した症例は 40 例中 12 例 (30%)、D 群の鼓膜換気チューブ留置術を施行するも留置後も耳漏が反復した症例は 40 例中 8 例 (20%)、E 群の追跡ができなかった症例は 40 例中 2 例 (5%) であった (Table 2)。反復して PISP および PRSP が検出された症例 3 例はいずれも D 群に属しており、そのうち鼓膜換気チューブ留置術前に繰

り返して検出された症例は 2 例、鼓膜換気チューブ留置術後に繰り返して検出された症例は 1 例であった。鼓膜換気チューブ留置術後も耳漏が反復した症例 8 例中他の 7 例で、チューブ留置術後に検出された菌は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 4 株、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 2 株、インフルエンザ菌 3 株であった。また、PSSP が検出された症例が治療経過中に PISP および PRSP の検出症例に移行した症例は 2 症例あり、その期間は、1 例は約 1 か月、他の 1 例は 3 か月であり、後者の症例は、はじめに PISP および PRSP が検出された後、1 か月して PSSP が検出され、チューブ留置術後に PISP および PRSP が検出された症例であった。このように経過追跡の行い得た症例 38 例中 20 例で鼓膜換気チューブ留置術が行われており、また、そのうち 7 例で鼓膜換気チューブ留置術後も反復して耳漏の出現がみられた。特に PRSP 検出例では、いずれも耳漏の反復を認めた。この結果を血清型の検討を行った 25 株と比較してみると、6 型の 2 株のうち 1 株は B 群、1 株は E 群、19 型のうち 11 株は A 群、1 株は B 群、5 株は C 群、1 株は D 群、23 型のうち 1 株は A 群、1 株は C 群、3 株は D 群であった。有為差はないものの 23 型の株が検出された症例が難治性である傾向がうかがわれた。

III. 考 察

従来、肺炎球菌はペニシリンに対する感受性が高く、本菌が検出された場合にはペニシリン製剤の投与にて良好な治療成績を得ることができていた。しかしながら、1967 年にペニシリンに耐性を示す肺炎球菌が南アフリカで検出され¹⁾、その後、多剤耐性肺炎球菌も報告



PCG: penicillin-G, ABPC: ampicillin, CCL: cefaclor, CDTR: cefditoren, CPDX: cefpodoxime, CFTM: cefteteram, CFIX: cefixime, CFDN: cefdinir, FOM: fosfomycin, EM: erythromycin, CAM: clarithromycin, CLDM: clindamycin, OFLX: ofloxacin, LVFX: levofloxacin, MINO: minocycline

Fig. 3. Antimicrobial susceptibility distribution of penicillin-insensitive *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-resistant *S. pneumoniae* in patients with acute otitis media.

され¹⁴⁾、徐々にその報告が増えている。わが国でも、1981年に初めてPRSPが小栗ら¹⁵⁾によって報告されている。耳鼻咽喉科領域でも、最近、PRSPによる感染症症例の報告が見られる³⁻¹⁰⁾。1980年代にはPRSPによる症例報告がほとんどであったが、1990年代になってまとまった報告がみられるようになってきた。耳鼻咽喉科領域では、小児急性中耳炎において、1993年と1996年に杉田らが肺炎球菌のうちPISPあるいはPRSPの検出頻度をそれぞれ24%、36.2%と報告している^{10,15)}。また中耳炎全体の報告としては、大沼田ら¹⁴⁾が1994年に耳漏からの検出率を46.9%と報告し、根ヶ山ら¹⁶⁾が1996年に40%のPRSPの検出を報告しているが、いずれの場合も、50%以下の検出率であった。

しかし、今回のわれわれの検討では、肺炎球菌70株中43株、61.4%と60%以上の検出率であり、肺炎球菌のペニシリンに対する耐性化が進行していることがうかがわれた。しかし、MIC測定を行った30株の内訳はPISPが27株、PRSPが3株と大部分は中等度耐性株であり、真の意味での耐性株はまだ少ないと考えられた。しかしながら3株のうち1株ではPCGに対するMICが4 $\mu\text{g/ml}$ と高度に耐性化が進んでいる株も認められ、今後はこのように高度耐性株の検出される頻度が高くなることが推測された。

検出時の年齢は、生後2か月から6歳で平均1歳8か月であり、1歳から1歳6か月の間に検出年齢のピークが認められた。この年齢分布は、今までの報告と

Table 2. Backgrounds and clinical summary of patients with acute otitis media

Case numbers	Age	Sex	PISP or PRSP	Serotype	Clinical results
1	1 y 6 m	female	PISP*	—	C
2	2 y 1 m	male	PISP*	—	D
3	1 y 4 m	female	PISP*	—	C
4	1 y 2 m	female	PISP*	—	C
5	1 y	male	PISP*	19	C
6	10 m	female	PISP*	—	C
7	2 y 7 m	male	PISP*	—	D
8	9 m	male	PRSP**	23	D
9	1 y 7 m	male	PISP*	—	C
10	6 m	male	PRSP**	23	D
11	1 y 2 m	male	PISP*	—	A
12	5 m	male	PISP**	19	C
13	8 m	female	PISP**	—	A
14	10 m	male	PISP**	23	D
15	2 y 6 m	male	PISP**	23	C
16	2 m	male	PISP**	19	B
17	1 y 3 m	male	PISP**	—	D
18	1 y 8 m	female	PISP**	19	C
19	1 y 7 m	female	PISP**	19	A
20	8 m	male	PISP**	—	E
21	1 y 1 m	female	PISP**	—	D
22	1 y	female	PISP**	23	A
23	6 m	male	PISP**	19	C
24	5 y 1 m	female	PISP**	19	A
25	3 y 1 m	male	PISP**	19	A
26	1 y 3 m	female	PISP**	6	E
27	1 y 4 m	male	PISP**	—	A
28	5 m	female	PISP**	19	A
29	1 y 5 m	female	PISP**	6	B
30	5 y 2 m	male	PISP**	19	A
31	1 y	male	PISP**	19	A
32	8 m	male	PISP**	—	C
33	1 y 9 m	male	PISP**	—	A
34	1 y 6 m	male	PRSP**	19	D
35	1 y 7 m	female	PISP**	19	C
36	3 y	female	PISP**	19	A
37	1 y	female	PISP**	19	A
38	3 y 9 m	male	PISP**	19	A
39	6 y	male	PISP**	19	A
40	1 y 3 m	male	PISP**	19	A

*Disk Methods, **Broth microdilution methods

類似しており¹⁵⁾、やはり低年齢での検出が多く認められた。

血清型別では 6, 19, 23 の 3 型が認められた。今まで耳漏からの検出された肺炎球菌の血清型別の検討は少ないが、小栗ら¹⁷⁾の報告では、19, 3, 8 型が多いとされており、また、ペニシリン耐性肺炎球菌研究会の全国集計¹⁸⁾の結果では 19, 3, 6, 23, 14 型が多く検出されるが、他の材料に比べ 3, 14 型の比率が高く、6, 23 型の比率が低いとされている。今回の検討結果では、19 型の割合が非常に高く、23 型がその次に多く認められたが、8, 3, 14 型の肺炎球菌株は認められなかった。

抗生物質の感受性結果は、従来の報告とほぼ同様であった¹⁹⁻²²⁾。特に経口セフェム薬の第 1 世代の耐性化が著明であり、その他の経口セフェム薬の中では CFDN, CPDX-PR, CFIX は耐性化が進んでいた。また、ホスホマイシン系抗生物質、マクロライド系抗生物質、テトラサイクリン系抗生物質の耐性化が著明であった。特にこれらの抗生物質の耐性機構は β -ラクタム系抗生物質に対する耐性機構とまったく異なった耐性機構であり²³⁾、今後はペニシリン耐性肺炎球菌と言うよりも多剤耐性肺炎球菌として検討すべきであると考えられた。また、わが国ではマクロライド系抗生物質に対する耐性化が進んでいるといわれ、これは、びまん性細気管支炎^{24,25)}、慢性副鼻腔炎^{26,27)}、小児領域では滲出性中耳炎^{28,29)}に対するマクロライド系抗生物質の少量長期投与が広く行われておりこのことがなんらかの影響を与えているものと考えられた。これらの耐性化の進んだ抗生物質と比較し、ペニシリン系抗生物質の耐性化は、それよりも少なく、比較的良好な感受性を示す株も認められた。感受性検査の結果からは、セフェム系抗生物質の中で PISP あるいは PRSP への第一選択の抗生物質は、従来言われているように CDTR-PI と考えられるが^{10,21)}、CFTM-PI も CDTR-PI とほぼ同様の感受性を示した。以上より、この 2 剤が PISP あるいは PRSP への投与としては適切なものであろう。しかし、賀来ら²²⁾の検討によれば、1995 年の時点で PISP および PRSP に対する CFTM-PI, CDTR-PI の MIC₉₀ はそれぞれ 0.78 μ g/ml, 0.39 μ g/ml であり、今回のわれわれの検討では、MIC₉₀ はそれぞれ 1 μ g/ml である、わずか 2 年の間に耐性化がますます進行しているものと考えられた。また、もっとも良好な感受性を示した CDTR-PI の耳漏中の濃度は 3 mg/kg の食後投与で 0.39~0.78 μ g/ml (平均 0.58 μ g/ml) であると杉田ら¹⁰⁾は報告している。今回検討を行った 30 株中 MIC が 0.58 μ g/ml を越えていたのは 4 株 (13.3%) であり、これらの症例では、通常量の投与では除菌することが困難であると考えられた。今後はこのような耐性菌に対しては投与量を増大して治療する

とともに、 β -ラクタム剤との併用で効果があると言われている FOM との併用^{30,31)}も検討してより有効な治療方法の検討が必要であると考えられた。また、CDTR-PI は中村ら³²⁾が報告しているように小児に投与した場合に服薬拒否を示す例が少なからずあり、今回の症例の中にも服薬できなかった症例があった。今後、CDTR-PI の薬剤としての改良を期待するとともに、現時点では内服時になんらかの工夫 (アイスクリーム、ヨーグルトに混入するなど)が必要であると考えられた。ここで特筆すべきことは PISP あるいは PRSP の中に CLDM に対して非常に良好な感受性を示すものが多いということである。しかしながら一部の株では非常に高度の耐性化を示すものがあり、CLDM を使用する場合には必ず MIC を測定してから使用すべきであると考えられた。

今回検討を行った 40 例の治療成績は、現在のところ治癒したと考えられるもの 18 例 (45%)、鼓膜換気チューブの留置で現在のところ寛解していると考えられるもの 12 例 (30%)、現在も耳漏の出現を反復しているもの 8 例 (20%) であった。反復性中耳炎に対する鼓膜換気チューブの留置術については議論のあるところであるが、今回検討を行った症例に対しては当院の治療方針もあり積極的に行った。この場合、耳漏が停止しているから治癒していると考えるのは問題があると思われるが、中耳炎の反復状態から解放されるという点では一応寛解状態としてよいのではないかと考えられた。今後は、この状態で PISP, PRSP が除菌されにくいと言われる上咽頭からの細菌培養を行い、治癒したのが寛解状態であるのかの検討が必要であると考えられる。しかし、鼓膜換気チューブの留置術を施行しても耳漏の反復を示す症例が 8 例 (20%) 認められた。しかし、鼓膜換気チューブの留置術後も PISP あるいは PRSP を検出した症例は 1 例しかなく、これらの症例は、PISP あるいは PRSP の除菌が困難であったというよりも他に易感染性の要因があるのではないかと考えられ、今後その点についての検討が必要であると考えられた。また、これらの症例も寛解状態にある症例と同様に、耳漏が認められた状態での耳漏だけでなく、上咽頭からの細菌培養も必要であると考えられた。

文 献

- 1) Hansoman D, Bullen M M: A resistant pneumococcus. *Lancet* 2: 264~265, 1967
- 2) 小栗豊子, 小酒井望: 臨床材料から分離した肺炎球菌の血清型別と抗生物質感受性. *Jap J Antibiotics* 34: 95~105, 1981
- 3) 杉田麟也, 深本克彦, 小栗豊子, 他: 1 才未満の難治性急性中耳炎. *日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌* 8: 58~63, 1990
- 4) 大沼田あや子, 坂本 裕, 都築 達, 他: 鼻腔, 中耳腔から検出されたペニシリン中等度耐性肺炎球菌についての検討. *日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌* 12:

- 15~19, 1994
- 5) 杉田麟也, 出口浩一, 藤巻 豊, 他: 急性中耳炎の原因菌—ペニシリン中等度耐性肺炎球菌と反復性中耳炎の関係—。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 12: 79~84, 1994
 - 6) 杉田麟也: 肺炎球菌の耳鼻科領域感染症。科学療法の領域 10: 71~85, 1994
 - 7) 河野聖美, 高山幹子, 石井哲夫: 当教室におけるペニシリン耐性肺炎球菌の検出頻度。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 13: 19~23, 1995
 - 8) 田中久夫: 当院における PISP (penicillin insensitive *Streptococcus pneumoniae*) の臨床的意義と問題点および薬剤感受性。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 14: 104~109, 1996
 - 9) 福島邦博, 頼実 哲, 小河原利彰, 他: 当院における肺炎球菌感染症の検討。耳鼻咽喉科・頭頸部外科 68: 904~907, 1996
 - 10) 杉田麟也, 出口浩一, 木村 繁, 他: PC 低感受性肺炎球菌による小児急性中耳炎に対する Cefditoren pivoxil 粒剤の臨床効果と細菌学的検討。Jap J Antibiotics 49: 386~398, 1996
 - 11) 微量液体希釈法による MIC 測定法—日本化学療法学会標準法。Chemotherapy 38: 103~105, 1990
 - 12) National Committee for Clinical Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 3rd Ed, Approved standards, NCCLS, Villanova, 1993
 - 13) 小栗豊子: 細菌の型別法: 肺炎球菌。検査と技術 14: 33~37, 1986
 - 14) Jacobs M R, Koornhof H J, Robins-Browne R M, et al.: Emergence of multiply resistant pneumococci. N Engl J Med 299: 735~740, 1978
 - 15) 杉田麟也, 出口浩一, 藤巻 豊, 他: 小児急性化膿性中耳炎に対する Sultamicillin 細粒の臨床効果と細菌学的検討。Chemotherapy 41: 1018~1026, 1993
 - 16) 根ヶ山清, 高嶋千恵: 四国地区におけるペニシリン耐性肺炎球菌の検出状況。日本臨床微生物学雑誌 6: 12~17, 1996
 - 17) 小栗豊子, 小酒井望: 臨床材料から分離した肺炎球菌の型別と抗生物質感受性。Jap J Antibiotics 49: 95~101, 1981
 - 18) 紺野昌俊, 生方公子: ペニシリン耐性肺炎球菌。ペニシリン耐性肺炎球菌研究会, p 55~68, 協同企画通信, 東京, 1997
 - 19) 小栗豊子, 三澤成毅, 猪狩 淳: 臨床材料から分離した肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) に対する経口 β -ラクタム系薬の抗菌力について。日本化学療法学会雑誌 43: 531~538, 1995
 - 20) 松島敏春, 二本芳人, 渡辺信介: PRSP 感染症。化学療法の領域 13 (S-1): 29~35, 1997
 - 21) 杉田麟也, 出口浩一, 藤巻 豊, 他: 小児副鼻腔炎に対する Cefditoren pivoxil 顆粒の臨床効果と細菌学的検討。Jap J Antibiotics 50: 727~737, 1997
 - 22) 賀来満夫, 嶋田甚五郎: 経口用 β -ラクタム薬の呼吸器感染症由来の主要起炎菌に対する抗菌力およびブレイクポイント MIC の観点からみた有用性の比較検討。基礎と臨床 31: 3051~3064, 1997
 - 23) 田村 淳, 清水博之, 井上松久: 肺炎球菌の薬剤耐性機序。化学療法の領域 10: 625~631, 1994
 - 24) 工藤翔二, 木村 仁, 植竹健司: びまん性汎細気管支炎に対するマクロライド系抗生物質の少量長期投与の臨床効果。日胸疾会誌 22 (増): 254, 1984
 - 25) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一: びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関する研究—4 年間の治療成績。日胸疾会誌 25: 632~642, 1987
 - 26) 洲崎春海, 杉田公一, 工藤翔二: エリスロマイシンはなぜびまん性汎細気管支炎に効くのか—びまん性汎細気管支炎に併発する慢性副鼻腔炎に対する効果。Therapeutic Research 11: 29~31, 1990
 - 27) 菊池 茂, 洲崎春海, 青木彰彦, 他: 副鼻腔炎とエリスロマイシン少量長期投与。耳鼻臨床 84: 41~47, 1991
 - 28) Moller P, Dingsor G: Otitis media with effusion: Can erythromycin reduce the need for ventilating tubes?. J Laryngol Otol 104: 200~202, 1990
 - 29) 飯野ゆき子, 杉田公一, 石戸谷淳一, 他: 小児滲出性中耳炎のエリスロマイシン療法。耳鼻臨床 85: 713~720, 1992
 - 30) Kikuchi K, Totsuka K, Shimizu K, et al.: Effects of Combination of Benzpenicillin and Fosfomycin on Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. Microbial Drug Resistance 1: 185~189, 1995
 - 31) Barakett V, Lesage D, Delisle F, et al.: Synergy of cefotaxime and fosfomycin against penicillin-resistant pneumococci. J Antimicrob Chemother 31: 105~109, 1993
 - 32) 中村はるひ, 岩井直一: Cefditoren pivoxil 小児用顆粒の服用性—アンケート調査を中心にして—。第 43 回日本化学療法学会西日本支部総会抄録集 p 79, 1995

Acute otitis media in infants and children due to benzylpenicillin-insensitive or resistant *Streptococcus pneumoniae*

Yoshifumi Uno

UNO ENT Clinic, Tomiharu 3702-4 Okayama 701-1153, Japan

Clinical and bacteriological studies were carried out in infantile and children with acute purulent otitis media due to benzylpenicillin-insensitive or resistant *Streptococcus Pneumoniae*. The results are as follows:

1. Forty-three strains were isolated from 40 patients and the rate of benzylpenicillin-insensitive or resistant *S. pneumoniae* was 61.2%.

2. The isolation of benzylpenicillin-insensitive or resistant *S. pneumoniae* was frequent especially in children aged 3 Years and under. Ages ranged from 0.2 to 6 years with in average age of 1.8 years.

3. In the MIC₈₀ of oral β -lactum antibiotics, cefditoren pivoxil demonstrated the strongest effect power (MIC₈₀: 0.5 μ g/ml) against benzylpenicillin-insensitive or resistant *S. pneumoniae*. In the MIC₉₀ of oral β -lactum antibiotics benzylpenicillin, cefditoren pivoxil and ceftoram pivoxil all demonstrated the same effect (MIC₉₀: 1.0 μ g/ml) against benzylpenicillin-insensitive or resistant *S. pneumoniae*.

4. In some strains of benzylpenicillin-insensitive or resistant *S. pneumoniae* (85.7%), clindamycin showed the strongest at MIC₈₀ (MIC₈₀: under 0.125 μ g/ml), however, some strains (14.3%) showed resistance to clindamycin (MIC: over 16.0 μ g/ml).

5. Effective clinical treatment was achieved in 75% of the patients by a combination of oral antibiotics and operative treatment (myringotomy with or without insertion of tympanotomy tube), however, in 20% of all patients, ear discharge recurred due to benzylpenicillin-insensitive of resistant *S. pneumoniae*.