

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

医学と薬学 (2012.03) 67巻3号:349～356.

【耳鼻咽喉科疾患の病態と診断・治療(I)】
中耳炎

林 達哉, 原渕保明

特集：耳鼻咽喉科疾患の病態と診断・治療（I）

テーマ：中耳炎

著者：林 達哉（はやし たつや）、原渕 保明（はらぶち やすあき）

所属：旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

連絡先：林 達哉

住所：078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1-1-1

旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室

TEL: 0166-68-2554、FAX: 0166-68-2559

Email: thayashi@asahikawa-med.ac.jp

はじめに

21世紀の幕開けとともに注目を集めることになった中耳炎がある。小児急性中耳炎である。中耳炎にはこのほか滲出性中耳炎、慢性穿孔性中耳炎、真珠腫性中耳炎など数多くの分類があり、それぞれ病態を異にする。その中であって、急性中耳炎は3歳までに約70%の小児が罹患し、他の中耳炎の引き金ともなり得る最も基本となる中耳炎である。この **common disease** が注目を集めた原因は難治化の進展であった。80年代にはどんな抗菌薬を処方しても治癒する疾患として知られていたが、合併症を伴わないにも拘わらず、入院加療を要する難治例が急増したのである。

1. 急性中耳炎概観

急性中耳炎は鼓膜、耳小骨を含む中耳腔の急性炎症であり、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、モラクセラカタラーリス菌が3大起炎菌である。3大起炎菌のほか、RSウイルスをはじめとする各種ウイルスも急性中耳炎を引き起こすが、一般にウイルス性中耳炎は細菌性に比べて軽症例が多い。このため、臨床上是急性中耳炎と言え、細菌性を前提として論じられることが多い。一方、細菌性の急性中耳炎の発症にはウイルス性上気道炎（感冒）の先行感染が関与していることをよく経験する¹⁾。ウイルス感染による鼻咽腔上皮細胞の感染防御機構の破綻や耳管の線毛機能傷害がその原因と推測されている^{2) 3)}。

2. 小児急性中耳炎の難治化と素因

小児急性中耳炎の難治化には大きく分けて、耳漏がいつまでも停止せず、鼓膜の炎症所見が改善しない『遷延性中耳炎』と急性中耳炎を短期間に繰り返す『反復性中耳炎』の2つのタイプが存在する。この様な難治例が前世紀末以降、本邦において急増した要因には肺炎球菌とインフルエンザ桿菌の多剤耐性化が深く関わっている。一方で、患者自身の内なる要因、つまり「素因」もまた難治性中耳炎を成立させる欠くことのできない要因として重要である。素因を生下時からの「先天的な素因」と、生後獲得した「後天的な素因」に分けて考えると理解が容易である。

1) 先天的な素因

・低年齢と細菌抗原に対する免疫応答の未熟性

免疫学的に異常とは言えないが未成熟な状態にある小児（免疫学的 slow starter）が2歳未満に少なくない。実際、難治性中耳炎のこどもが2歳の壁を越えると、別人のように治癒することを日常診療でしばしば経験する。

この様な難治性中耳炎患者の血清免疫グロブリン (IgG、IgM、IgA) 値は健康小児と差がないことが報告されている。しかしながら、難治症例では肺炎球菌莢膜多糖体、インフルエンザ菌 P6 蛋白、カタラーリス菌 CD 蛋白などのあらゆる菌株に共通して存在し、感染防御抗体の標的になっている細菌抗原に対する免疫応答能に脆弱性があり、これらの抗原に特異的な抗体の産生に支障をきたしていると考えられている。

実際に反復性中耳炎患児 17 例について検討したところ、血清IgG2 値はほぼ正常範囲にあるが、抗肺炎球菌莢膜多糖体IgG2 抗体価は 17 例中 15 例で低値であった (図 1)⁴⁾。また、インフルエンザ菌 P6 蛋白に対する血清中の特異的IgG抗体価も反復性中耳炎患児では健康児に比較して有意に低下していることが報告されている。筆者らは⁵⁾生後 1 ヶ月以内の新生児 157 名を対象に 1 歳まで追跡調査を行い、中耳炎罹患頻度、上咽頭におけるインフルエンザ菌の検出頻度、および上咽頭分泌液中の抗P6 分泌型IgA抗体価の関連性を検討した。その結果、上咽頭分泌液中におけるP6 蛋白特異的分泌型IgA抗体価と、インフルエンザ菌の検出頻度および中耳炎罹患頻度の間にはおのおの有意な負の相関を認め、反復性中耳炎と判断された乳児ではP6 蛋白特異的分泌型IgA抗体価が低下していた (図 2-A)。また、アデノイドリンパ球のP6 蛋白に対する増殖化反応も反復性中耳炎患児では低下しており、中耳貯留液中の肺炎球菌莢膜多糖体、インフルエンザ菌P6 蛋白、カタラーリス菌CD蛋白に対するIgG抗体が低下していることを報告した。これらの成績からは上咽頭局所、アデノイド、さらに中耳腔局所におけるこれらの細菌抗原に対する免疫応答の不良性が中耳炎の反復感染に深く関与している可能性が示唆される。

2) 後天的な素因

・母乳栄養

従来、中耳炎発症の抑制因子の一つとして母乳栄養が疫学的調査から指摘されてきた。即ち、母乳栄養期間を比較すると、中耳炎の既往が少ない小児では有意に母乳栄養期間が長いのである。上咽頭細菌感染および中耳炎発症に対する母乳栄養の抑制効果の機序のひとつとして、母乳に含まれる分泌型IgAが細菌感染に対して防御的に働いている点が挙げられる。母乳中に含まれるインフルエンザ菌に対する分泌型IgAの抗体価を検討した結果、抗体価が高いほど上咽頭におけるインフルエンザ菌の検出率が低く、中耳炎の罹患頻度が低いことが明らかとなっている (図 2-B)⁶⁾。

3. 小児急性中耳炎の難治化とペニシリン耐性肺炎球菌

表1に北海道根室市立病院におけるペニシリン耐性肺炎球菌の分離状況を示す。急性中耳炎や急性鼻副鼻腔炎など鼻咽腔培養を施行した12歳以下の患者から得られた肺炎球菌のうち、2000年にはペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP: penicillin intermediately resistant *Streptococcus pneumoniae*) とペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP: penicillin resistant *S. pneumoniae*) の合計が86%を記録し、ペニシリン感受性株 (PSSP: penicillin susceptible *S. pneumoniae*) はわずかに14%のみであった。この頃、われわれはこの病院で週1回の外来診療を開始したのであるが、耳漏と持続する発熱を主訴に小児科に入院し、抗菌薬の点滴加療を受けている患者の多さに愕然とした。多くの症例で鼓膜は膨隆し鼓膜切開を必要とした。この様な中耳炎の難治化の経験は大学病院では実感できない貴重なものであり、その後われわれが抗菌薬の適正使用を目指す取り組みを開始するきっかけとなった。

4. 耐性菌時代の抗菌薬選択の基本

われわれが、市立病院の小児科医の協力を得て行ったのは、第一選択抗菌薬をペニシリン系抗菌薬であるアモキシシリン (AMPC) にする、重症例や耐性菌を保菌する率が高いハイリスク群 (2歳未満、保育園児、1ヵ月以内の抗菌薬使用歴など) には AMPC を増量して投与するという、現在の小児急性中耳炎診療ガイドラインの原型とも言える単純なものであった。

本邦のペニシリン耐性肺炎球菌はセフェム系抗菌薬により選択されて増加したセフェム耐性株が大部分であり、肺炎球菌に対する小児経口抗菌薬のMICを比較すると、AMPCはセフジトレン・ピボキシル (CDTR-PI; メイアクト®) と共に最も抗菌活性に優れた経口抗菌薬の一つである。更にAMPCは腸管からの吸収効率がよく、投与量に比例した血中濃度の増加が期待できる。これに対して、CDTR-PIやセフカペン (CFPN-PI; フロモックス®) をはじめとする多くの第3世代経口セフェム系薬剤はもともと腸管からの吸収性が悪く、この欠点を補う目的でプロドラッグの形をとる。しかし、プロドラッグ化しても尚、腸管からの吸収性は個々の患者によって異なり⁷⁾、吸収性の悪い患者では期待した効果が得られない可能性がある。抗菌薬の血中濃度および組織移行性は中耳炎の難治化を考える上で非常に重要な問題である。同じく肺炎球菌を起炎菌とする肺炎と比べて、急性中耳炎の難治化がいち早く顕在化したのは、中耳が骨に囲まれ肺に比べて血流が豊富でないという解剖学的な特徴と無縁ではない。良好な血中

濃度が得られやすいというAMPCの特徴は中耳炎治療に非常に有利に働くのである。さらに、ペニシリンと同じβ-ラクタム薬に属するセフェム系抗菌薬は世代が進むにつれて、MICは良好で細胞分裂を阻害するにも拘わらず、溶菌に至るまでに長時間を要し、殺菌性に劣るといふ新たな問題を獲得してしまった⁸⁾。この様な理由により我々はAMPCを第一選択とする治療戦略を根室市立病院で2001年から開始し、現在の中耳炎ガイドラインも同様の戦略の上に成り立っているのである。

5. ペニシリンは耐性菌を減らすか

我々の取り組みの結果、根室市立病院におけるセフェム系抗菌薬の処方割合は小児用全経口β-ラクタム薬のうち1999年に79%、ペニシリン系が21%であったものが、2010年にはセフェム系が32%、ペニシリン系が68%とほぼ逆転した(defined daily doses⁹⁾を用いた比較)。

その結果、表1に示す如く2000年と比べると2010年でペニシリン感性肺炎球菌PSSPは14%から51%に増加、ペニシリン軽度耐性肺炎球菌PISPとペニシリン耐性肺炎球菌PRSPはそれぞれ71%から47%、15%から1%と著明に減少した。従って、第一選択抗菌薬を従来のセフェム系からAMPCに切り替えることにより、肺炎球菌の薬剤耐性化は、ある程度の解決を見たと言ふことができる。

6. BLNARの増加

もう一つの中耳炎起炎菌であるインフルエンザ菌の耐性化も重要な課題である。本邦におけるインフルエンザ菌の耐性化は諸外国と趣を異にしている。欧米ではインフルエンザ菌はβ-ラクタマーゼを産生することにより薬剤耐性を獲得したβ-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌(BLPAR; beta-lactamase producing ampicillin resistant)が一般的であるのに対して、本邦ではペニシリン結合タンパクをコードする遺伝子に変異したβ-ラクタマーゼ非産生株(BLNAR; beta-lactamase non-producing ampicillin resistant)が1990年代末から急増した。

根室市立病院においてインフルエンザ菌は表2に示す如く、肺炎球菌とは異なり2003年と比較して2010年では耐性菌であるBLNARが増加し、感性菌であるβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン感性インフルエンザ菌(BLNAS; beta-lactamase non-producing ampicillin susceptible)が減少した。2006年に中耳炎ガイドラインが発表された後、ガイドラインが推奨するAMPCの使用量増加が、BLNARの増加を招いたのではないかという議論が盛んになった。しかしペニシ

リンの使用量が増加を続ける根室市において、最も BLNAR が多かったのは 2006 年であり、その後僅かずつではあるが BLNAR の分離率は減少に転じている（表 2）。先述した如く BLNAR の急速な増加は世界的に見て日本で最も顕著な特徴であり、PRSP と同様、本邦におけるセフェム系抗菌薬の使われ方との関連が指摘されている。肺炎球菌ほど抗菌薬適正使用の効果が現れないのは、インフルエンザ菌を確実に殺菌できる抗菌薬（肺炎球菌では AMPC がそれにあたる）を我々が持たないことに起因すると推測している。

7. 小児急性中耳炎診療ガイドライン

本邦における急性中耳炎起炎菌の薬剤耐性化に伴う難治性急性中耳炎の増加を背景として、抗菌薬の適正使用を大きな目的とする「小児急性中耳炎診療ガイドライン」が 2006 年に発表された。このガイドラインはその後 2009 年に改訂され¹⁰⁾、内容はネット上の医療情報サービス Minds で閲覧可能である（<http://minds.jcqh.or.jp/>）。

本ガイドラインの特徴は、年齢（2 歳未満か否か）、臨床症状ならびに鼓膜所見（顕微鏡や内視鏡の使用を推奨）から中耳炎の重症度を決定し、この重症度別に異なった治療コースを提供し、基本的に第一選択抗菌薬として AMPC を推奨している点である。中等症を例にとると 5 日後に改善がなければ、AMPC の高用量あるいは CVA/AMPC 1:14 製剤（クラバモックス®）もしくは CDTR-PI（メイアクト®）の高用量にスイッチする。AMPC はインフルエンザ菌、特に BLNAR に対する抗菌活性が不十分であるため、AMPC よりも良好な MIC を示す CDTR-PI がセフェム系抗菌薬として採用されている。先述の如く CDTR-PI の腸管からの吸収性には個人差があり、良好な MCI を持ちながら十分な臨床効果が得られない例を経験する。このことも考慮し、CDTR-PI を使用する場合には大部分の症例で増量投与が必要となるし、鼓膜切開などの観血的治療も考慮しなければならない。

2006 年以降、われわれも基本的にはこのガイドラインに準じた治療をおこなっているが、難治例を除けば治療成績は満足できるものであり¹¹⁾、セフェム系抗菌薬の使用抑制の結果、ペニシリン耐性肺炎球菌が劇的に減少したのは先述の通りである。

8. 難治性急性中耳炎の治療

2009 年版中耳炎ガイドラインにおける難治例は 3 次治療でも治癒しない症例と定義されている。難治例に対する治療として、①外来静注抗菌薬治療（OPAT:

outpatient parenteral antimicrobial therapy)、②外来鼓膜換気チューブ留置術、③新規経口抗菌薬投与、という3つの方法が現在選択可能である。この内、①は中耳炎ガイドラインの中で、中等症と重症における3次治療の方法として記載があり、厳密な意味で難治例に対する治療とは言えない。しかし、抗菌薬の静注投与は全ての医療施設で選択可能な方法とは言えないため、難治例への対応策の一つに含めて考えることが可能である。②は遷延性中耳炎や反復性中耳炎などの難治性中耳炎に対する治療法として非常に有効である^{12,13}。③には小児用経口カルバペネム薬であるテビペネム・ピボキシルtebipenem pivoxil ; TBPM-PI (オラペネム®小児用細粒 10%) と小児用レスピラトリーキノロンであるトスフロキサシン tosylloxacin tosylate hydrate; TFLX (オゼックス®細粒小児用 15%) が含まれ、両者とも2009年の中耳炎ガイドライン改訂後に発売されたため、中耳炎ガイドライン中に記載はない。しかし、2010年の副鼻腔ガイドラインにはTFLXが推奨薬として登場しており、起炎菌を同じくする中耳炎においても、次期改訂版にはこれら新規抗菌薬が加わることが予想される。

9. 新規抗菌薬の特徴と位置付け

表3および表4に肺炎球菌とインフルエンザ菌の小児臨床分離株におけるMICを指標とした抗菌活性を示す^{14,15}。2つの表からTBPMはペニシリン耐性菌を含む肺炎球菌に対して最も強い抗菌活性を有する一方、インフルエンザ菌の耐性株BLNARに対する抗菌力に弱点を有することがわかる。同様にTFLXはBLNARを含むインフルエンザ菌に対して最も強い抗菌活性を有する薬剤である。従って、肺炎球菌を起炎菌とする難治例にはTBPM、インフルエンザ菌の場合はTFLXという使い分けができそうである。

しかし、前世紀と異なり新規抗菌薬の開発が今後ほとんど期待できない現状を考慮すると、TBPMやTFLXの抗菌活性が優れているからと言って、無制限な使用は慎まなければならない。過去の歴史が証明するように濫用は必ずや薬剤感受性の低下を招くからである。これらの視点を総合すると、新規抗菌薬は他の抗菌薬を選択することができない状況での切り札的使用に限定されるべきである。即ち、中耳炎ガイドラインのアルゴリズムで静注抗菌薬が推奨される箇所のみ、これら新規抗菌薬を選択肢に加えるという位置付けが妥当であると考えられる。

もう一つの難治性中耳炎である反復性中耳炎に対する新規抗菌薬の使用は有効だろうか。反復性中耳炎は中耳炎ガイドライン2009年版で6ヵ月間に3回以

上または12ヵ月間に4回以上の急性中耳炎罹患と定義されている。炎症の反復の原因は、除菌により治癒に至った中耳炎が、集団保育などによる感染機会の増大を背景に、新たな菌株を保菌するためと考えられる。新規抗菌薬は各中耳炎エピソードを治癒に導くのに有利に作用する可能性は高いが、新たな感染を繰り返すタイプの反復性中耳炎には従来通り、鼓膜換気チューブ留置が最も有効な治療である^{13,16)}。このことは、抗菌薬の静注治療で制御不能な反復性中耳炎に対して、チューブ留置を必要としたことを考えると容易に理解できる。

おわりに

新たな抗菌薬の開発が期待できない今日、われわれは限られた資源（抗菌薬）を有効に使用する責務がある。中耳炎治療には、疾患の治癒ばかりでなく、耐性菌を増やさない、従って使用可能な抗菌薬を減らさない治療戦略が求められる。ガイドラインの登場はこの様な目的の第一歩であり、決してゴールではない。

抗菌薬の適正使用の中には抗菌薬を使用しないという選択肢もある。オランダに代表される抗菌薬を原則使用しない方針には学ぶべき点も多い。しかし、直ちにこれを全面的に取り入れることが非現実的なのも事実であろう。まずは、適切な抗菌薬選択と同時に抗菌薬に頼らない治療（鼓膜切開、鼓膜換気チューブ留置）や予防（肺炎球菌ワクチン）の普及を通して抗菌薬の使用量抑制を図るのが妥当な方向性であると考えられる。

本邦の中耳炎診療の特徴は、諸外国と比べると耳鼻咽喉科専門医へのアクセスが圧倒的によい点である。この利点を活かし、乳幼児の中耳炎を診療する機会の多い小児科医と、詳細な鼓膜所見の取得および観血的治療を得意とする耳鼻科咽喉科医が連携することは、根室市の例を挙げるまでもなく、小児中耳炎診療に大きなメリットをもたらす点を最後に強調しておきたい。

文献

1. Vesa S, Klemola M, Blomqvist S, et al: Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age, *Pediatr Infect Dis J* 20: 574-581, 2001.
2. Bakaletz LO, Daniels RL, Lim DJ: Modeling adenovirus type 1-induced otitis media in the chinchilla: effect on ciliary activity and fluid transport function of eustachian tube mucosal epithelium, *J Infect Dis* 168: 865-872, 1993.
3. Fainstein V, Musher DM, Cate TR: Bacterial adherence to pharyngeal cells during

- viral infection, *J Infect Dis* 141: 172-176, 1980.
4. 林達哉, 原渕保明. 中耳炎の難治化・反復性中耳炎のリスクファクター. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学の最新医療. 加我君孝, 他編, pp81-85, 先端医療技術研究所, 東京, 2005.
 5. Harabuchi Y, Faden H, Yamanaka N, et al: Nasopharyngeal colonization with nontypeable *Haemophilus influenzae* and recurrent otitis media. *Tonawanda/Williamsville Pediatrics, J Infect Dis* 170: 862-866, 1994.
 6. Harabuchi Y, Faden H, Yamanaka N, et al: Human milk secretory IgA antibody to nontypeable *Haemophilus influenzae*: possible protective effects against nasopharyngeal colonization, *J Pediatr* 124: 193-198, 1994.
 7. 紺野昌俊. 薬剤特性から考える抗菌薬療法, pp1-157, 株式会社ミット, 大阪, 2002.
 8. 紺野昌俊. 臨床診断名から考える抗菌薬療法, pp48-61, 株式会社ミット, 大阪, 2003.
 9. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
 10. 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. 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009年版, 金原出版, 東京, 2009.
 11. 林達哉, 安部裕介, 上田征吾, 他: 「小児急性中耳炎診療ガイドライン」の検討, *Otology Japan* 17: 118-123, 2007.
 12. 林達哉, 吉崎智貴, 勇 國, 他: 鼓膜換気チューブ留置を要した小児難治性中耳炎の細菌学的検討, *日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌* 27: 123-127, 2009.
 13. 宇野芳史: 小児難治性反復性中耳炎に対する長期鼓膜換気チューブ留置術の有効性について, *Otology Japan* 17: 16-25, 2007.
 14. 福田淑子, 杉浦陽子, 久田晴美, 他: 小児における肺炎および中耳炎の分離菌に対する *tosufloxacin tosilate hydrate* の *in vitro* および *in vivo* 抗菌活性, *日本化学療法学会雑誌* 58: 1-11, 2010.
 15. Meiji Seika ファルマ株式会社: 医薬品インタビューフォーム (オラペネム) 2011年4月改訂 (改訂第5版), 2011.
 16. 林達哉. 反復例の治療と管理. 急性中耳炎治療のコツ. 山中昇編, pp69-78, 金原出版, 東京, 2010.

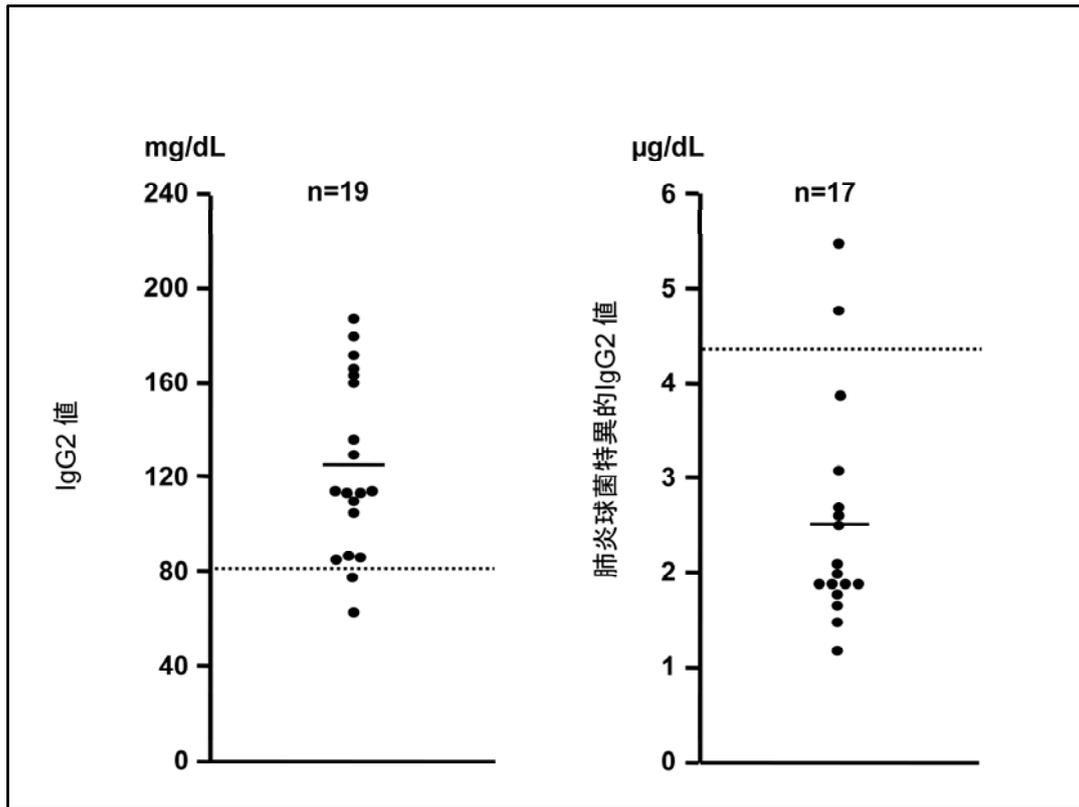


図1 反復性中耳炎患者血清に含まれる、IgG2の総量および肺炎球菌特異的IgG2値（点線はカット・オフ値を示す）

反復性中耳炎患者の血清IgG2の総量は19例中17例が正常範囲にあったが、肺炎球菌特異的IgG2値は17例中15例で低値を示した。

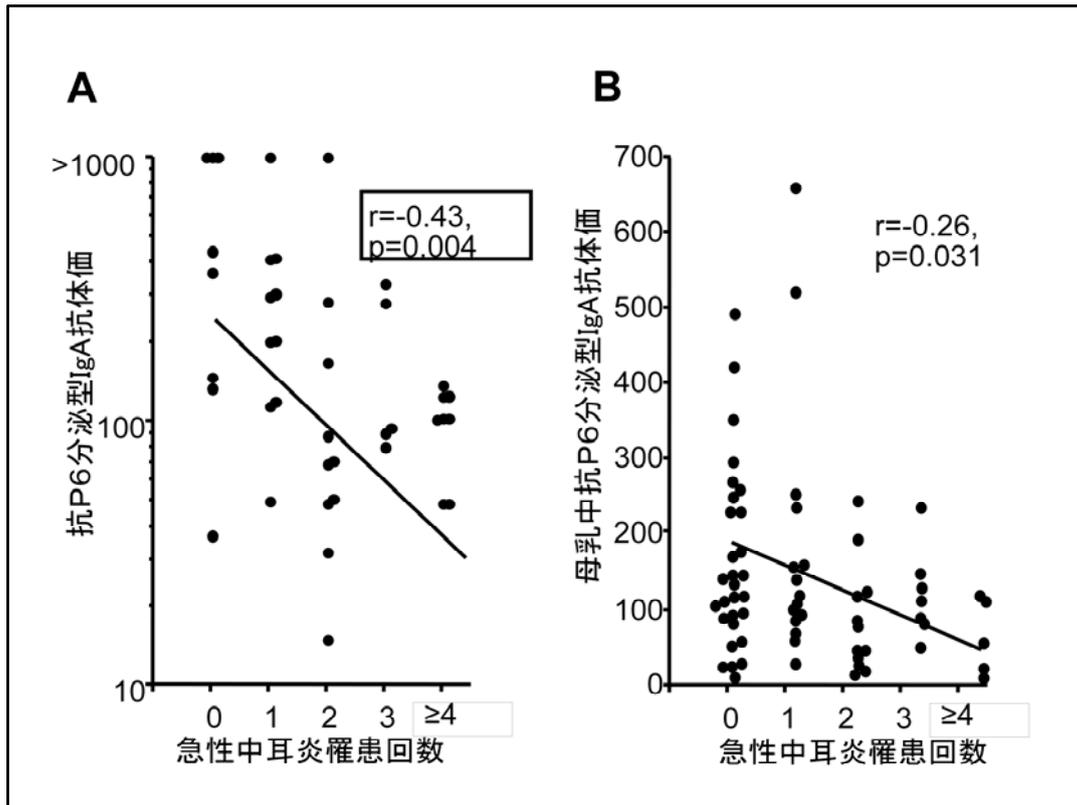


図2

A. 乳児期における上咽頭分泌液中の抗P6分泌型IgA抗体価と中耳炎罹患頻度
乳児期(生後12ヶ月以内)における中耳炎罹患頻度が多い乳児では誘因抗体価が低下していた。

B インフルエンザ菌外膜タンパクP6に対する母乳中分泌型IgA抗体価と中耳炎罹患頻度
母乳中に含まれるインフルエンザ菌に対する分泌型IgAの抗体価が高いほど、中耳炎の罹患頻度が低かった。

	2000年	2010年
	333株	635株
PSSP	14%	51%
PISP	71%	47%
PRSP	15%	1%

表1 耐性菌の分離動向(肺炎球菌)

北海道根室市立病院で小児鼻咽腔から分離された肺炎球菌の内訳.
ペニシリンGに対するMICにより以下のように分類

PSSP: MIC 0.06 μ g/mL以下

PISP: MIC 0.125 \sim 1 μ g/mL

PRSP: MIC 2 μ g/mL以上

	2003年	2006年	2010年
	538株	752株	866株
BLNAS	62%	37%	44%
Low BLNAR	16%	10%	14%
BLNAR	22%	53%	41%

表2 耐性菌の分離動向(インフルエンザ菌)

北海道根室市立病院で小児鼻咽腔から分離されたインフルエンザ菌の内訳.
アンピシリン(ABPC)に対するMICにより以下のように分類

BLNAS: MIC 1 μ g/mL以下

Low BLNAR: MIC 2 μ g/mL

BLNAR: MIC 4 μ g/mL以上

菌種	薬物	菌株数	MIC (μg/mL)		
			範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
肺炎球菌	ABPC ^{a)}	976	≦0.25～4	≦0.25	1
	AMPC ^{a)}	976	≦0.12～2	≦0.12	1
	CFTM ^{a)}	976	≦0.12～2	0.25	0.5
	CDTR ^{a)}	976	≦0.12～1	≦0.12	0.25
	CFPN ^{a)}	976	≦0.12～2	0.25	0.5
	CAM ^{a)}	976	≦0.25～≦16	8	8
	AZM ^{a)}	976	≦0.5～≦8	2	≦8
	TFLX ^{b)}	107	0.0625～0.25	0.125	0.25
PSSP	TBPM ^{c)}	68	≦0.001～0.008	0.002	0.004
PISP/PRSP PCG MIC ≧0.12	TBPM ^{c)}	84	0.002～0.12	0.03	0.06

a) 2008年に根室市立病院にて中耳炎を含む小児上気道感染症患者の鼻咽腔から分離同定された肺炎球菌株に対する抗菌活性
b) 2004年～2006年に分離された小児由来株に対する抗菌活性{福田淑子, #18}
c) 2005～2008年に分離された小児由来株に対する抗菌活性{MeijiSeikaファルマ株式会社, 2011 #11}

表3 肺炎球菌に対する経口抗菌薬のMIC(小児臨床分離株)

ABPC: ampicillin, AMPC: amoxicillin, CFTM: ceftoram, CDTR: cefditoren, CFPN: cefcapene, CAM: clarythromycin, AZM: azithromycin, TFLX: tosfuloxacin, TBPM: tebipenem

菌種	薬物	菌株数	MIC (μg/mL)		
			範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
インフルエンザ菌	ABPC ^{a)}	893	≤0.25～8≤	2	8
	AMPC ^{a)}	893	≤0.25～8≤	4	8
	CFTM ^{a)}	893	≤0.12～2≤	0.25	0.5
	CDTR ^{a)}	893	≤0.12～1	0.12	0.25
	CFPN ^{a)}	893	≤0.12～2≤	1	2
	CAM ^{a)}	893	≤0.25～16≤	8	16
	AZM ^{a)}	893	≤0.5～8≤	1	2
BLNAS	TBPM ^{b)}	84	0.008～0.5	0.06	0.25
	TFLX ^{c)}	47	0.002～0.125	0.0039	0.0078
Low BLNAR/BLNAR (ABPC MIC ≥ 2μg/mL)	TBPM ^{b)}	73	0.06～1	0.5	1
	TFLX ^{c)}	57	0.002～0.0156	0.0078	0.0078

a) 2008年に根室市立病院にて中耳炎を含む小児上気道感染症患者の鼻咽腔から分離同定されたインフルエンザ菌株に対する抗菌活性
b) 2005～2008年に分離された小児由来株に対する抗菌活性{MeijiSeikaファルマ株式会社, 2011 #11}
c) 2004年～2006年に分離された小児由来株に対する抗菌活性{福田淑子, #18}

表4 インフルエンザ菌に対する経口抗菌薬のMIC(小児臨床分離株)

ABPC: ampicillin, AMPC: amoxicillin, CFTM: ceftoram, CDTR: cefditoren, CFPN: cefcapene, CAM: clarythromycin, AZM: azithromycin, TFLX: tosfuloxacin, TBPM: tebipenem