

CHEMOTHERAPY OF ACUTE PURULENT OTITIS MEDIA

RINYA SUGITA, M. D., SHOZO KAWAMURA, M. D.,
GINICHIRO ICHIKAWA, M. D., TOSHIO UCHIDA, M. D.
AND KATSUMI HARADA, M. D.

Department of Oto-rhino-laryngology, Juntendo University, School of Medicine, Tokyo
(Director: S. Kawamura, M. D.)

Antimicrobial sensitivity for many kinds of antibiotics was studied from strains cultured from middle ear effusions of patients with acute purulent otitis media.

From these results, when these patients are treated with antibiotics, the choice of antibiotics was discussed.

The results are as follows:

- 1) In fresh cases without spontaneous perforation of the tympanic membrane, streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae and beta-streptococci are predominant causative bacteria. They comprise about 95% of the causative pathogen of acute purulent otitis media. So in these cases, ampicillin (ABPC) is the first-choice antibiotic. However, if ampicillin (ABPC) shows no therapeutic effect after 3 days following drug administration, the causative pathogen may be staphylococcus aureus. The second-choice antibiotic is cephalexin (CEX).
- 2) In cases with spontaneous perforation of the tympanic membrane and otorrhea, streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae and staphylococcus aureus are found predominantly in middle ear discharge.

Ampicillin (ABPC) or erythromycin (EM) is the first-choice antibiotic and cephalexin (CEX) is the second-choice antibiotic in these cases.

- 3) When the patient complains of a drug allergy to penicillin or cephalosporin, erythromycin (EM) is the first choice and tetracycline (TC) is the second-choice antibiotic.

A82—1381—22165

急性化膿性中耳炎の薬剤選択

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：河村正三教授）

杉田 麟也・河村 正三・市川 銀一郎・内田 利男・原田 勝己

はじめに

急性化膿性中耳炎は小児を中心として耳鼻咽喉科領域では最も多い疾患の1つである。そのためか、いままでも数多くの急性化膿性中耳炎の起炎菌についての報告がおこなわれている。われわれも、いままでに急性化膿性中耳炎の起炎菌について検討し、2, 3の報告をおこなってきた^{9)~14)}。そして、起炎菌については若干の成果

を得たので、つぎに治療の際の薬剤選択法について検討した。

急性化膿性中耳炎の治療は化学療法が重要である。だが、近年とくにペニシリン系、セファロスポリン系などを中心に抗生物質の開発が著しく、そのため治療にさいしどのような抗生物質を使用したらよいのか迷うことが少なくない。そこで、われわれの施設でいままでに急

性化膿性中耳炎から分離した主な細菌について試験管内薬剤感受性を検討した。そして、抗生物質をどのような順序に選択したならば期待するような臨床効果を得ることが可能なかを検討し若干の知見を得たので報告する。

Ⅱ 対 象

過去2年間に順天堂大学耳鼻咽喉科外来を受診した急性化膿性中耳炎症例から分離した菌株である。それらの内訳は、肺炎球菌 135株、インフルエンザ菌 55株、溶血連鎖球菌（以後、溶連菌）24株および黄色ブドウ球菌（以後、黄色ブ菌）37株である。

Ⅲ 方 法

耳漏または鼓膜切開により流出した中耳貯溜液を滅菌綿棒で採取し、細菌培養をおこない分離同定した。そして、これら分離同定した菌についてそれぞれの菌が発育しやすい培地を選択使用し各種抗生物質に対する試験管内薬剤感受性試験をおこなった。薬剤感受性検査はⅢ濃度ディスク法を使用し、一夜培養をおこない成績を判定した。感受性検査を実施した薬剤は、グラム陽性球菌に対して15種、陰性桿菌に対しては9種である（表1）。薬剤感受性検査の菌液の濃度は $10^6/ml$ 程度とした。

表1 試験管内薬剤感受性検査実施抗生物質

PCG (benzylpenicillin)	グラム陽性球菌 グラム陰性桿菌
MCIPC (cloxacillin)	
ABPC (ampicillin)	
SBPC (sulbenicillin)	
CEX (cephalexin)	
CEZ (cefazolin)	
KM (kanamycin)	
GM (gentamycin)	
CP (chloramphenicol)	
TC (tetracycline)	
EM (erythromycin)	
JM (josamycin)	
LM (kitasamycin)	
LCM (lincomycin)	
CLDM (clindamycin)	

Ⅳ 結 果

肺炎球菌はPCG・ABPC・SBPC・CEZ・CEX・EM・JM・LM・LCMに高い感性率を示した。だが、KM・GMなどアミノ配糖体系薬剤には耐性株が多かった。

インフルエンザ菌は、ABPC・SBPC・GM・CP・TC・EMにはほぼ100%の感性率であり、CEZは80%が感性であった。しかし、同じCephalosporin系であってもCEXには5%が感性なだけであった。

溶血連鎖球菌は、PCG・ABPC・CEZ・CEXに感性

表2 主な菌の抗生物質感受性（3濃度ディスク法，卅，卅を感性）

	PCG	MCIPC	ABPC	SBPC	CEX	CEZ	KM	GM	CP	TC	CM	JM	LM	LCM
肺炎球菌 (135株)	100%	100	100	100	100	100	1.5	22.2	74.1	56.2	97.7	97.7	97.7	97.7
インフルエンザ菌 (55株)	—	—	94.5	96.4	5.5	80	100	100	100	100	92.7	—	—	—
溶血連鎖球菌 (24株)	100	100	100	100	100	100	0	47.8	73.9	56.5	69.6	60.8	56.5	60.8
黄色ブドウ球菌 (37株)	10.8	100	48.6	70.3	100	100	71.4	100	73.0	75.7	62.2	62.2	62.2	62.2

表3 本邦における急性化膿性中耳炎検出菌の主な報告

	報		告		者			
	伊 藤 (1934年)	更 科 (1940年)	磯 野 (1952年)	福 田 (1956年)	三 宅 (1960年)	浅 野 (1972年)	高 山 (1977年)	杉 田 (1979年)
溶血連鎖球菌	31.3%	25.1	36.4	18.1	13.6	15.6	14.3	6.9
肺炎球菌	51.5	38.8	20.0	10.6	4.5	2.2	33.1	60.3
黄色ブドウ球菌	1.2	8.6	16.0	45.7	68.2	46.7	23.2	3.8
インフルエンザ菌	16.2	8.6	—	—	—	2.2	8.1	24.4
そ の 他	—	4.5	25.0	25.6	4.5	32.3	21.3	4.6

率が100%で非常に高かった。中程度の感性率の薬剤は、EM 70%、TC 62%、JM・LM・LCM 65%であった。

黄色ブ菌は CEZ, CEX およびペニシラーゼ抵抗性ペニシリン (MCIPC), GM には 100% の感性率であったが ABPC には 約 50% の株が耐性であった。TC, EM はそれぞれ 76%, 62% 程度の感性率であった。

V 考 察

急性化膿性中耳炎の原因菌をいままでの文献からひろって表3にまとめた。本邦の主な文献をみると、第2次世界大戦以前と大戦以後の成績とは大きなちがいがある。戦前では、伊藤¹⁾ (1934年) は肺炎球菌 51.5%、溶血連鎖球菌 31.1%、インフルエンザ菌 11.9%、ブドウ球菌 10.7%とし、更科²⁾ (1940年) は肺炎球菌 47.0%、溶血連鎖球菌 25.1%、インフルエンザ菌 9.3% およびブ菌 8.6%と報告している。いずれも、肺炎球菌、溶血連鎖球菌、インフルエンザ菌が主体であり、黄色ブ菌の検出率は比較的低い。

ところが、第2次大戦後、菌の検出傾向に大きな変化がみられる。三宅³⁾ (1966年) はブ菌 68.2%、肺炎球菌 4.5%、連鎖球菌 13.6%、緑膿菌および変形菌 9.2%と報告し、ブ菌や緑膿菌のようなグラム陰性桿菌が増加しており、この菌の変遷は注目し値すると述べている。このような傾向は 1970年代前半までつづき、浅野⁶⁾ は肺炎球菌 2%、連鎖球菌 15.6%、ブ菌 76.7%と報告している。

戦前と戦後の菌検出傾向のちがいをまとめると、戦後はブ菌の検出率が著しく増加しこれと逆行して肺炎球菌・インフルエンザ菌の検出率が明らかに低下していることである¹⁰⁾。

著者らは、きわめて新鮮な急性中耳炎症例を対象として主として鼓膜切開し流出した中耳貯溜液を滅菌綿棒で採取する方法と、自然穿孔例で耳漏を滅菌綿棒で採取する方法とにわけて菌の検出率を検討した⁹⁾¹⁰⁾。すると、鼓膜切開例では肺炎球菌 60%、インフルエンザ菌 24%、溶血連鎖球菌 7%および黄色ブ菌 4%で戦後のいままでの本邦の報告と明らかに異なる結果を得た。一方、自然穿孔例では肺炎球菌 28%、インフルエンザ菌 25%、黄色ブ菌 32%、溶連菌 8%、その他 7%などである。

われわれの報告をのぞく本邦の第2次大戦以後の成績は、北欧、英国、米国などいわゆる欧米のそれと比較すると著しい差がある。欧米のそれは黄色ブ菌の検出率がきわめて低く、反対に肺炎球菌・溶連菌およびインフル

表 4 検体採取方法による菌検出頻度の比較

検体採取方法	鼓膜切開	鼓膜自然穿孔
症 例 数	92	65
分離株数	100	71
肺 炎 球 菌	63%	28%
インフルエンザ菌	24	25
溶血連鎖球菌	6	8
黄色ブドウ球菌	7	32
そ の 他	0	7
肺炎球菌	$\chi^2 (0.01) = 20.16 > 6.63$	
黄色ブドウ球菌	$\chi^2 (0.01) = 16.95 > 6.63$	

エンザ菌の検出率の高いことが特徴である¹⁰⁾。本邦の戦前と戦後とで菌検出傾向がちがう原因の1つとして抗生物質の使用があげられている⁵⁾。だが、欧米では抗生物質が広範に使用されるようになっても本邦のように肺炎球菌・溶連菌・インフルエンザ菌の検出率は減少していない。

著者らは本邦の戦前と戦後の菌検出傾向の大きな変化や本邦の戦後の菌検出傾向と欧米のそれとの間に明らかな違いが生じた原因について種々の検討を加え報告してきたが、それをまとめると以下ようになる。

1) 検体の採取方法によって菌の検出率が著しく異なる。肺炎球菌は鼓膜切開例から、黄色ブ菌は耳漏症例から検出されやすく、統計学的にも χ^2 検定で 1% の危険率で検出率に有意差を認める¹⁰⁾ (表 4)。

2) インフルエンザ菌の報告が少ないのは、チョコレート寒天培地などインフルエンザ菌を発育させる培地を使用していないためである¹⁰⁾。

3) 症例の新鮮度によって菌の検出傾向が大きく異なる。新鮮な症例では肺炎球菌・インフルエンザ菌の検出率が高く、逆に黄色ブ菌は低くなる。従って大学病院では黄色ブ菌の検出率は高い¹³⁾。

4) 中耳炎症例で中耳と上咽頭の菌とを比較すると肺炎球菌・インフルエンザ菌および溶連菌は 100% の一致率であるが、黄色ブ菌のそれは極めて低い¹¹⁾¹²⁾。

5) 戦後の本邦の報告は発症から時間を経過したものが多く含まれており、また検体の採取方法も耳漏を綿棒で採取しているものが多い¹⁰⁾¹³⁾。

以上のような理由から、われわれは急性化膿性中耳炎の起炎菌は肺炎球菌・インフルエンザ菌および溶連菌であり、黄色ブ菌は新鮮例では起炎菌になりえないか、もしなりえたとしても 1~2% 程度の症例であること¹⁰⁾、

そしていままでの戦後の報告で黄色ブ菌の検出率が高かったのは外耳道での検体の汚染や菌交代現象によることを考察した¹⁰⁾¹³⁾

起炎菌について若干の考察を加えたが、次にこれらの菌の薬剤感受性を検討する。そして主なる菌の検出率と関連してどのような順序に抗生物質を投与したならば期待するような臨床効果を得られるのかを考えてみたい。

肺炎球菌はアミノ配糖体系の KM や GM 以外の薬剤には感性株が多い。とくに PCG, ABPC, セファロスポリン系およびマクロライド系にはほとんどの株が感性である。われわれの症例にあったようなマクロライド耐性肺炎球菌の報告は耳鼻咽喉科領域ではみられない。だが他科の領域からは少しずつ報告されており、柳瀬¹⁶⁾は小児の咽頭から分離した肺炎球菌の 7.9%を占め、この値は以前は 1%であったことと比較すると増加して

いると述べており、今後は耳鼻咽喉科でもマイクロライド耐性肺炎球菌の増加が予想される。

ディスク法での薬剤感受性傾向を知りえたので、つぎに化学療法学会標準法に従って寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration: MIC) を測定した¹⁵⁾。PCG, ABPC にはほとんどの株が $0.13 \sim 0.029 \mu\text{g/ml}$ ($\mu\text{g/ml} = 1 \text{ mg}/1000$) の間にありきわめて感性である。CEX には $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の間に感受性があるが、峰は $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり、PCG や ABPC よりも感性が低い。だが同じセファロスポリン系でも CEZ は CEX よりも四段階程度感性であり、 $0.05 \sim 0.2$ の間に MIC を有した。マクロライド系薬剤では EM に対する感受性が良く $0.025 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。そしてディスク法でマクロライド系耐性株は MIC の上でも $100 \mu\text{g/ml}$ 以上を占め高度耐性で

表 5 肺炎球菌の最小発育阻止濃度

	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25.0	50.0	100.0	100<
	$\mu\text{g/ml}$														
PCG	7株	18													
ABPC	1	18	5	1											
CEZ			6	17	2										
CEX							2	9	14						
EM		5	17												3
JM				7	15										3
LM				4	10	8									3
LCM					7	13	2								3
CLDM		8	14												3
CP								3	7	1	12	2			
TC					1	5	1				3		9	6	

あった。

マクロライド耐性肺炎球菌症例を追跡調査したところ 1 例は近医で LCM の吸入療法をうけていた。耐性の伝達方法については難かしい問題があるため調査により知りえた事実だけを記載するにとどめる。

ディスク法 および MIC から肺炎球菌には ABPC, EM, CLDM (clindamycin) が効果を期待できる。

インフルエンザ菌は ABPC, KM, GM および EM には感性株が多く、これに反しセファロスポリン、特に CEX には 耐性株が非常に多いという特徴がみられた。

小酒井¹⁷⁾はインフルエンザ菌の MIC を測定し、ABPC は $0.20 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ に 97%が入り、残り 3%も

$0.78 \mu\text{g/ml}$ にあるが、CEX は $3.13 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ で峰は $12.5 \mu\text{g/ml}$ にはあると報告している。

ディスク法および MIC をみても CEX は ABPC と比較すると臨床効果にかなり大きな差が生じそうである。

さて、われわれの成績では ABPC 耐性インフルエンザ菌は 6% にみられた。いままでの報告では、小賀⁸⁾は 12.5%, 高山⁷⁾は 14% としている。小酒井¹⁷⁾はディスク法で ABPC 耐性インフルエンザ菌の MIC を測定したところ、いずれも感性であり耐性株はみられなかったと報告し、その原因はディスク法で感受性検査をおこなうときの菌数に問題を求めている。本邦でも昨年

ABPC 耐性インフルエンザ菌の報告が1例おこなわれた²²⁾が、現在のところはディスク法で耐性であってもMICを測定すると必ずしも耐性株でないことがほとんどである。従って、現状ではABPCはインフルエンザ菌には大変有効な薬剤と考えてよい。だが、英国や米国ではすでに以前からABPC耐性株が注目されており、例えば米国のCDCでは40株中11株(21.5%)が耐性であったと報告されている¹⁷⁾。わが国でも近い将来、英米のように耐性株が増加してくるものと思われる。

溶血連鎖球菌は、ペニシリン系、セファロsporin系に感性な株がほとんどである。だが、EMを主体とするマクロライド系薬剤には30～35%が耐性である。小栗²⁰⁾によれば全株がABPC、CERに対してMIC 0.006～0.1μg/mlで非常に感性であり、溶連菌の耐性はTCで著明である。

黄色ブドウ球菌はディスク法ではペニシリナーゼ抵抗性ペニシリン、セファロsporin、GMに100%の株が感性であり、ABPCには約50%、マクロライド系60%である。

われわれの測定では、本菌のMICはABPCに対しては1.56μg/ml以下が60%、残り40%は3.13～100μg/mlにちらばっていた。CEXには1.56～6.25μg/mlにあり、峰は3.13μg/mlであった。EMには0.2μg/mlと100μg/ml以上の2つの峰を持ち感性と耐性とがはっきりとわかれた。

黄色ブドウ球菌に対して経口投与で臨床効果を期待できるのはペニシリナーゼ抵抗性ペニシリン、セファロsporinである。

共同著者の河村は菌検出率とそれらの菌の個々の薬剤に対する感性率を掛け算した値から、選択する抗生物質を算出する方法を提案している。これを有効性期待係数と仮称すると、その計算式は、ABPCの場合は、有効性期待係数＝(肺炎球菌検出率×肺炎球菌のABPC感性率＋インフルエンザ菌検出率×インフルエンザ菌のABPC感性率＋溶連菌検出率×溶連菌のABPC感性率＋黄色ブドウ球菌検出率×黄色ブドウ球菌のABPC感性率)となる。この方法による各薬剤ごとの有効性期待係数を鼓膜の自然穿孔を伴わない新鮮例と自然穿孔を有する耳漏例にわけて表6、表7に示した。係数の大きいものは自然穿孔のない新鮮例ではABPC>CEZ>EM>CP>CEX>TC>GMの順となる。また自然穿孔例ではCEZ>EM≥ABPC>CP>TC>CEX>GMである。

急性化膿性中耳炎の治療は抗生物質の経口投与が主体であるので内服が可能な薬剤に限定すると新鮮例では、ABPC>EM>CP>CEX>TC、耳漏例ではEM≥ABPC>CP>TC>CEXである。だが急性中耳炎患者のほとんどは小児であり薬剤の副作用には十分な注意が必要である。CPは造血障害、TCは歯芽への影響が心配される。すると、自然穿孔のない新鮮例ではABPC>EM>CEX、自然穿孔を伴う耳漏例はEM≥ABPC>CEXと

表6 鼓膜の自然穿孔のない新鮮症例の抗生物質有効性期待係数

	ABPC	CEX	CEZ	EM	TC	GM	CP
A 肺炎球菌	60.3	60.3	60.3	59.1	33.8	13.3	44.7
B インフルエンザ菌	23.2	1.5	19.5	22.7	24.4	24.4	24.4
C 溶血連鎖球菌	6.9	6.9	6.9	4.8	3.9	3.3	5.1
D 黄色ブドウ球菌	1.9	3.8	3.8	2.4	2.9	3.8	2.8
有効性期待係数 (A+B+C+D)	92.3	72.5	91.1	89.0	65.0	44.8	77.0

表7 鼓膜自然穿孔症例の抗生物質有効性期待係数

	ABPC	CEX	CEZ	EM	TC	GM	CP
A 肺炎球菌	28.0	28.0	28.0	27.4	15.7	6.2	20.7
B インフルエンザ菌	23.8	1.5	20.0	23.3	25.0	25.0	25.0
C 溶血連鎖球菌	8.0	8.0	8.0	5.6	4.9	3.8	5.9
D 黄色ブドウ球菌	15.7	32.0	32.0	19.8	24.3	32.0	23.4
有効性期待係数 (A+B+C+D)	75.5	69.5	88.0	76.1	69.9	67.0	75.0

なる。

期待するような臨床効果を得るには菌の薬剤に対する感受性が良いことの他に、投与した薬剤がどの程度病巣に移行しうるかが重要な事である。

栗山²³⁾は CEX 500mg を服用すると耳漏内最高濃度は $2.0\mu\text{g/ml}$ 、ABPC 500mg では $1.40\mu\text{g/ml}$ におよぶと報告している。抗生物質がその効力を発揮するには MIC の 3 倍の濃度が必要とされている。耳漏中への抗生物質の移行量と MIC をみると、ABPC は耳漏への移行量は $1.40\mu\text{g/ml}$ と CEX と比較するとやや少ないが、黄色ブドウ菌をのぞく、肺炎球菌 $0.0025\mu\text{g/ml}$ 、インフルエンザ菌 $0.2\sim 0.39\mu\text{g/ml}$ 、溶連菌 $0.006\sim 0.1\mu\text{g/ml}$ と MIC が低く MIC の 3 倍量の抗生物質が耳漏中へ移行しているので極めて効果的と思われる。これに対し、CEX は耳漏への移行は $2.0\mu\text{g/ml}$ で比較的良好だが、肺炎球菌の MIC は $1.56\sim 3.13\mu\text{g/ml}$ に峰があり、インフルエンザ菌は $3.13\sim 50\mu\text{g/ml}$ で峰は $12.5\mu\text{g/ml}$ にあるので ABPC と比較すると効果は著しく劣ると推定される。

実際の治療に抗生物質を使用した報告では、Steichenberg²⁴⁾は無選択に急性中耳炎に CEZ と ABPC を投与して効果を比較している。両薬剤についての全般的な臨床効果は統計的に有意差はなかったが、インフルエンザ菌には 5% の危険率で ABPC の方が CEX よりも良い効果をあげ、また肺炎球菌に対する CEX の治療効果は 25% と述べている。

新鮮な急性化膿性中耳炎の 95% は肺炎球菌、インフルエンザ菌、および溶連菌が起炎菌である、従って、いままで述べてきた種々の成績を参考にすると、第一選択薬剤は ABPC がよいと考える。ABPC を 3 日間使用しても期待する効果を得られない時は、起炎菌としてペニシリンアゼ産生菌を考え CEX を使用する。

自然穿孔症例では肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ菌の検出率が高い。有効期待係数の上からは、第一選択薬剤は EM または ABPC であるが、これら 2 剤は黄色ブドウ菌の 50% 近くに無効であるので第二選択として CEX を使用する。

患者がペニシリンやセファロスポリンに対するアレルギーの病歴を有する場合は、新鮮例、自然穿孔例を問わずに第一選択として EM、第二選択として TC の使用を考慮すべきである。

ま と め

過去 2 年間に経験した急性化膿性中耳炎症例から分離した菌について試験管内薬剤感受性を検討した。そしてその結果にもとづき鼓膜自然穿孔症例と、鼓膜穿孔のない新鮮症例とにわけどのような順序に抗生物質を選択したら期待するような臨床効果を得られるかを検討した。

1) 鼓膜穿孔のない新鮮症例では、肺炎球菌・インフルエンザ菌・溶連菌が起炎菌の約 95% を占める。ディスク法による薬剤感受性、寒天平板希釈法による最小発育阻止濃度などから、第 1 選択薬剤は ABPC、第 2 選択薬剤はペニシリンアゼ産生黄色ブドウ菌を考えて CEX を使用する。

2) 鼓膜の自然穿孔例では第 1 選択薬剤は ABPC または EM、第 2 選択薬剤は CEX である。

3) ペニシリンやセファロスポリンアレルギー患者には、第 1 選択は EM であり、第 2 選択薬剤は TC である。

参 考 文 献

- 1) 伊藤光隆：急性化膿性中耳炎の細菌学的研究 慶応医学 16: 617-708, 1934.
- 2) 更科兼三：急性中耳炎の細菌学的研究 衛生学伝染病学雑誌 37: 107-210, 1941.
- 3) 磯野 節：起炎菌を中心とした中耳炎の統計的観察 新潟医誌 66: 20-26, 1952.
- 4) 福田典男：急性中耳炎の細菌叢特にペニシリン耐性に就いて 熊本医学誌 30: 39-43, 1956.
- 5) 三宅 弘：最近の急性中耳炎起炎菌と Erythromycin estolate 療法の臨床 耳喉 38: 1109-1114, 1966.
- 6) 浅野 尚：耳漏中の細菌とその薬剤感受性 耳喉 44: 905-910, 1972.
- 7) 高山 哲：小児急性中耳炎の起炎菌と 2, 3 の臨床的観察 耳喉 49: 409-416, 1977.
- 8) 古賀慶次郎：小児の中耳炎、各種中耳炎の相互関係とその治療を中心にして 小児外科 11: 383-389, 1979.
- 9) 杉田麟也：中耳炎耳漏検出菌とその薬剤感受性の最近の動向 耳鼻臨床 71: 513-518, 1978.
- 10) 杉田麟也 他：急性化膿性中耳炎の起炎菌 日耳鼻 82: 568-573, 1979.
- 11) 杉田麟也 他：急性化膿性中耳炎における中耳と咽頭各部の細菌の関係 日耳鼻 82: 641-646, 1979.

- 12) 杉田麟也 他: 急性化膿性中耳炎における中耳と上咽頭の細菌の関係 日耳鼻 82: 751-757, 1979.
- 13) 杉田麟也: 急性化膿性中耳炎の原因菌について 第80回日耳鼻総会(東京), 1979.
- 14) 杉田麟也: 耳鼻咽喉科領域感染症における最近の傾向について 順天堂医学 24: 284-290, 1978.
- 15) 小酒井 望 也: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法 Chemotherapy 23: 8, 1-2, 1975.
- 16) 柳瀬義男 他: 最近の小児科領域における肺炎球菌の性状について 小児科臨床 31: 59-65, 1978.
- 17) 小酒井 望 他: *Haemophilus* 属の抗生物質感受性とその推移 Japanese Journal of antibiotics 29: 159-166, 1976.
- 18) 松本慶蔵: インフルエンザ菌性慢性呼吸器感染症の基礎的, 臨床的研究 感染症学雑誌 48: 117-125, 1974.
- 19) 小酒井 望: 病原菌の化学療法剤感受性の現況 小児科 16: 1203-1212, 1975.
- 20) 小栗豊子 他: 東京, 福島, 沖縄にて分離した溶血連鎖球菌の群別, 型別と薬剤感受性の地域による差の検討 Japanese Journal of antibiotics 27: 1-6, 1974.
- 21) 小倉脩二 他: 小児の中耳炎 臨床と細菌 3: 209-213, 1976.
- 22) 生方公子 他: 本邦において分離された ABPC 耐性の *Hemophilus influenzae* について 第26回化学療法学会抄録 67, 1978.
- 23) 栗山一夫: 抗生剤の体液中および耳漏中の濃度測定に関する研究 耳喉 49: 361-364, 1977.
- 24) Stechenberg B W et al: Cephalexin compared to ampicillin treatment of otitis media Pediatrics 58: 532-536, 1976.
- 稿を終るにあたり最小発育阻止濃度測定に際し御指導, 御協力いただきました臨床病理学教室小酒井望教授, 中央検査室細菌科小栗豊子主任技師, 立花勇一技師に厚くお礼を申し上げます.
- 本稿の一部は, 第79回日耳鼻総会(新潟), 第27回化学療法学会総会(東京)で口演した.
- (原稿受付 昭和54. 6. 26日)
- 別刷請求先 〒113 文京区本郷2-1-1
順天堂大学医学部耳鼻咽喉科教室 杉田 麟也