

【原著・臨床】

小児急性中耳炎症例における経口抗菌薬投与時の上咽頭細菌叢の変化

宇野芳史

宇野耳鼻咽喉科クリニック*

(平成13年11月30日受付・平成14年4月22日受理)

経口抗菌薬投与中の小児急性中耳炎症例の上咽頭細菌叢のうち *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の変化について検討を行った。経口抗菌薬は, amoxicillin (AMPC), cefditoren-pivoxil (CDTR) を用い, 投与方法としては, 上咽頭からのこれらの細菌の除菌を目標として, AMPC (50 mg/kg/day) の投与, CDTR 常用量 (9 mg/kg/day) の投与, CDTR 倍量 (18 mg/kg/day) の投与を行って検討した。検討対象は, 当院を受診した小児急性中耳炎症例のうち上咽頭から *S. pneumoniae*, *H. influenzae* が検出された, 男児 8 人, 女児 17 人の 25 人である。検討の結果, 以下の結果を得た。

1) 25 例中, *S. pneumoniae* のみ検出された症例は 18 例, *H. influenzae* のみ検出された症例は 4 例, *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の両方が検出された症例は 3 例であった。*S. pneumoniae* のみ検出された症例 18 例中同時に耐性遺伝子パターンの異なる *S. pneumoniae* が検出された症例が 2 例あった。治療開始前に検出された *S. pneumoniae* の内訳はペニシリン感受性肺炎球菌 (PSSP) 2 株, ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP) 4 株, ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 17 株であった。*H. influenzae* の内訳は, β -lactamase 非産生アンピシリン感受性インフルエンザ菌 (BLNAS) 3 株, β -lactamase 非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) 4 株であった。

2) PSSP と PISP は, AMPC の投与により, 全株上咽頭から消失していた。しかし, PSSP が検出されていた症例では, AMPC の投与後いずれも PRSP が検出されていた。PRSP は, 治療開始前に検出された 17 株は, AMPC の投与で 2 株消失, 4 株は耐性遺伝子パターンの異なる PRSP に菌交代, 11 株は残存, 3 株が新たに出現していた。CDTR 常用量の投与で治療開始前に検出された 1 株と AMPC の投与で出現した 1 株が消失したが, 残りの 16 株は残存した。CDTR 倍量の投与では, PRSP の 1 株が耐性遺伝子パターンの異なる PRSP に菌交代, 新たに 1 株の PRSP が出現したが, 新たに消失した PRSP は認められなかった。最終的には *S. pneumoniae* は 17 株が残存したが, 治療開始前に検出された 23 株中 9 株はそのまま残存していた。

3) BLNAS の 3 株は, それぞれ AMPC, CDTR 常用量, CDTR 倍量の投与で消失していたが, これらの抗菌薬の投与中にも 1 株ずつの BLNAS が出現し, 最終的には 1 株の BLNAS が残存した。BLNAR の 4 株は, それぞれ AMPC, CDTR 常用量の投与で 2 株ずつ消失していたが, これらの抗菌薬の投与中にも BLNAR が新たに 3 株, 2 株出現していた。最終的には 1 株の BLNAR が残存したが, 治療開始前に検出された *H. influenzae* はすべて消失していた。

4) 上咽頭の *S. pneumoniae*, *H. influenzae* の残存と急性中耳炎の治療成績との間には明らかな関係は認められなかったが, 治療成績が良好であった群では, 治療開始前に検出された細菌の消失率が高く, いずれも AMPC で除菌されていた。また, 治療成績が不良であった群では, 治療開始前に検出された細菌が消失せず耐性遺伝子パターンの異なる細菌に菌交代している場合が多く認められた。

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, acute otitis media, nasopharyngeal flora, antibiotics

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* および *Moraxella catarrhalis* は, 上気道感染症における市中感染症の主要起炎菌であり, この 3 菌種で約 70% を占めるといわれている¹⁾。近年, *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の耐性化が進むにつれて, これらを起炎菌とする

小児の急性中耳炎および急性気管支炎などの難治化の報告²⁻⁹⁾が増加しており, その対応の急務がいられている。

従来, 小児の急性中耳炎を含む急性気管支炎などの呼吸器感染症においては, 上咽頭が carrier focus となり, 上咽頭に感染した *S. pneumoniae* および *H. influenzae* が増殖し

*岡山県岡山市富原 3702-4

その起炎菌になると考えられている¹⁰⁾。特に、小児の急性中耳炎の場合には、上咽頭に感染した細菌が増殖し、耳管経由で中耳に感染することで発症すると考えられている¹⁰⁾。したがって、上咽頭に感染したこれらの細菌を除菌あるいは菌量の減量を図ることが、小児の急性中耳炎の反復や難治化を防ぐひとつの方法ではないかと考えられている。

小児の急性中耳炎においては、特に他の合併症のない症例においては、外来にて、経口抗菌薬の投与を中心に、症例によっては鼓膜切開術を併用することで治療が行われている。この場合、抗菌薬の投与の目的は、中耳腔からの除菌および上咽頭からの除菌あるいは菌量の減量であるが、抗菌薬の投与による中耳腔からの除菌および上咽頭からの除菌あるいは菌量の減量について検討を行った報告は少ない^{11)~14)}。今回われわれは、小児急性中耳炎症例の上咽頭から検出された *S. pneumoniae*, *H. influenzae* が、経口抗菌薬 amoxicillin (AMPC) および cefditoren-pivoxil (CDTR) の投与で除菌できるかどうか、また、除菌できない場合には上咽頭細菌叢はどのように変化するのかについて検討を行ったので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

当院にて急性中耳炎の診断にて、鼓膜切開術を施行し、治療開始前に上咽頭からの細菌培養を施行した症例のうち、*S. pneumoniae* あるいは *H. influenzae* が検出された症例 25 例を対象とした。今回、鼓膜切開術を用いて検討を行わず、上咽頭からの検体の採取を行い検討を行ったのは、鼓膜切開液は、経時的に採取するのが困難であるが、上咽頭からの検体採取は可能である点、また、

上咽頭は急性中耳炎の起炎菌の carrier focus である¹⁰⁾と考えられる点を考慮したためである。年齢は 6 か月から 3 歳 10 か月、平均 1 歳 4 か月、性別は男児 8 人、女児 17 人であり、1 歳代の症例にピークがその次に 1 歳未満の症例が多く認められた。また、25 例中 *S. pneumoniae* あるいは *H. influenzae* の水平感染に重要な要因であるといわれている集団保育が行われていた症例は 16 例であった。

2. 方法

1) 抗菌薬の投与方法および検査日程

今回用いた検討方法の概要を以下に示す。まず基本的には、上咽頭からの除菌を目的に抗菌薬を使用することとして検討を行った。すなわち、第一選択薬 (AMPC 50 mg/kg/day) を 3 日間投与した後、上咽頭から検体を採取し、抗菌薬療法の効果の検討を行い、効果が良好な場合すなわち除菌されている場合にはそのまま 14 日間継続し、効果不十分な場合すなわち菌が残存している場合には第二選択薬 (CDTR 常用量 9 mg/kg/day) に変更し、3 日間投与した後、上咽頭から検体を採取し、抗菌薬療法の効果の検討を行い効果が良好な場合すなわち除菌されている場合にはそのまま 14 日間継続し、効果不十分な場合すなわち菌が残存している場合には第三選択薬 (CDTR 倍量 18 mg/kg/day) の投与を行い検討を行う。すなわち、4 日目ごとに上咽頭から検体の採取を行い、抗菌薬の効果判定を行った。

すなわち、(1) 第一選択薬で治療を完了する場合には、上咽頭からの細菌検査は 3 日目、7 日目、14 日目に行った。(2) 第一選択薬から第二選択薬に変更し治

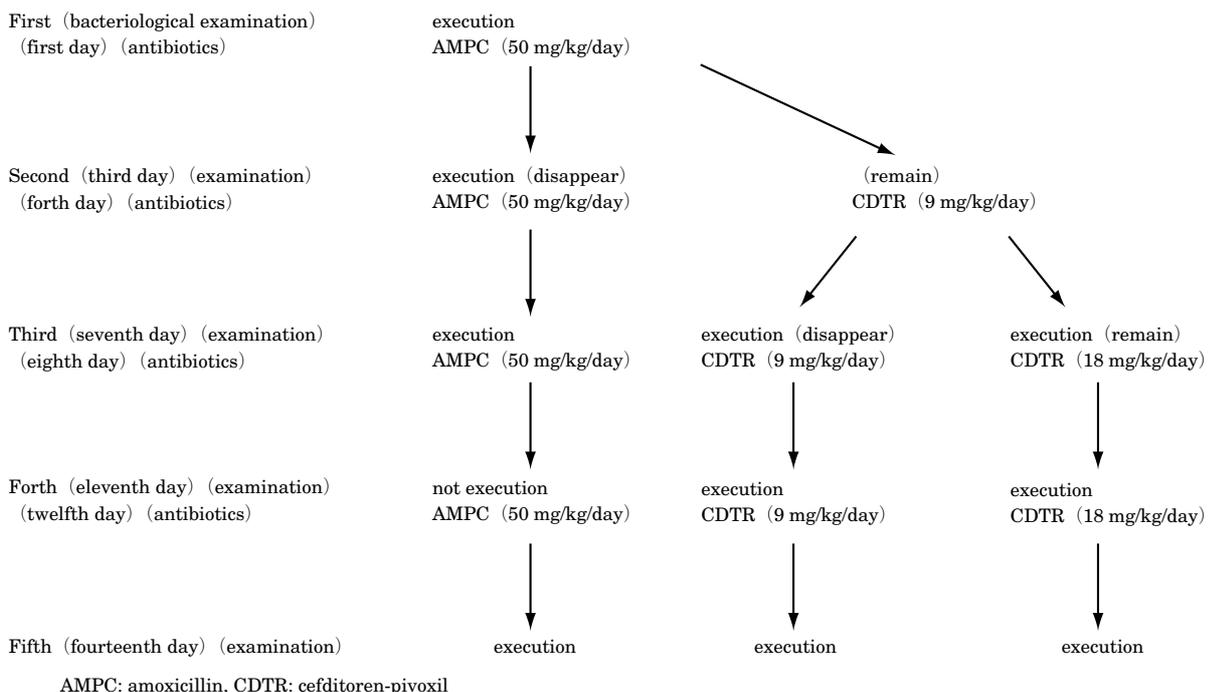


Fig. 1. Schedule of bacteriological examination and antibiotic treatment.

療を完了する場合には、上咽頭からの細菌検査は3日目、7日目、11日目、14日目に行った。(3) 第一選択薬から第二選択薬に変更しその後第三選択薬の投与を行う場合には、上咽頭からの細菌検査は3日目、7日目、11日目、14日目に行った (Fig. 1)。

2) PCR法およびPCRプライマー

今回の上咽頭からの *S. pneumoniae* あるいは *H. influenzae* の検出の判定および検出された *S. pneumoniae* あるいは *H. influenzae* の同一性の検討は、polymerase chain reaction (PCR) を用いて行った。すなわち上咽頭からの検体をシードスワブ2号 (栄研) を用い「肺炎球菌等による市中感染症研究会」に送付し、Ubukataら^{15,16)}の報告した方法、すなわち、*S. pneumoniae* の確認には、自己溶解酵素を支配する *lytA* 遺伝子の部分を検出するプライマーを用い、PBP 遺伝子の検出には、*pbp 1 a* 遺伝子、*pbp 2 b* 遺伝子、*pbp 2 x* 遺伝子部分を増幅するプライマーを用い検討を行った。マクロライド耐性遺伝子の検出には、*rRNA* メチラーゼをコードする *ermAM* 遺伝子と薬剤排泄機構である *efflux* システムの膜蛋白をコードする *mefE* 遺伝子を増幅するプライマーを用い検討を行った。*H. influenzae* の確認には、*H. influenzae* の表面蛋白である P6 蛋白を支配する遺伝子を検出するプライマーを用い、PBP 遺伝子の検出には、*pbp 3* 遺伝子部分を増幅するプライマーを用い検討を行った¹⁷⁾。

II. 結 果

今回検討した症例の全容を Table 1 に示す。検討した 25 例中、治療開始前に *S. pneumoniae* のみ検出された症例は 18 例、*H. influenzae* のみ検出された症例は 4 例、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* の両方が検出された症例は 3 例であった。*S. pneumoniae* のみ検出された症例 18 例のうち 2 例では、同時に耐性遺伝子パターンの異なる *S. pneumoniae* が検出された。また、治療開始前に *S. pneumoniae* のうちペニシリン感受性肺炎球菌 (PSSP) の検出された症例は 2 例 2 株、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP) の検出された症例は 4 例 4 株、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) の検出された症例は 17 例 17 株、*H. influenzae* のうち β -lactamase 非産生アンピシリン感受性インフルエンザ菌 (BLNAS) の検出された症例は 3 例 3 株、 β -lactamase 非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) の検出された症例は 4 例 4 株であった。

1. 経口抗菌薬投与時の上咽頭細菌叢の変化

治療開始前に検出された *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の経口抗菌薬投与時の上咽頭細菌叢の変化を Table 1 に示す。まず、PSSP についてであるが、治療開始前に検出された 2 株は、AMPC を投与することによりいずれも消失していたが、そのかわりにいずれも PRSP が検出されていた。この菌交代現象で検出された

PRSP は、CDTR 常用量、CDTR 倍量の投与中も消失することはなかった。また、経口抗菌薬を投与中に、いずれの症例からもふたたび PSSP が検出されることはなかった。PISP については、治療開始前に検出された 4 株は、ムコイド型の 3 株を含め AMPC の投与で消失していた。また、治療開始前に PISP が検出された 4 例は、経口抗菌薬の投与中に PSSP、PISP、PRSP、BLNAS、BLNAR のいずれもが検出されることはなかった。最後に PRSP については、治療開始前に検出された 17 株は、AMPC を投与することにより 2 株が消失、4 株は PRSP から耐性遺伝子パターンの異なる PRSP に菌交代、11 株は残存していた。また、新たに 1 株が出現、2 株が PSSP から PRSP に菌交代現象で出現していた。CDTR 常用量の投与中には、治療開始前に検出された 1 株と AMPC の投与中に新たに出現した 1 株が消失したが、残りの 16 株はそのまま残存した。CDTR 倍量の投与中には、治療開始前に検出された 1 株が菌株の異なる PRSP に菌交代、初診時に PRSP が検出されていたが AMPC の投与中に消失していた 1 症例で新たに PRSP が検出された。しかし、CDTR 倍量の投与中には PRSP の消失は認められなかった。最終的には 17 例 17 株の PRSP が残存したが、今回の経口抗菌薬の投与において、治療開始前に検出された *S. pneumoniae* 23 株中 9 株が菌交代現象を起こさずにそのまま残存していた。また、最終的に残存した *S. pneumoniae* はいずれも PRSP であった。次に、BLNAS についてであるが、治療開始前に検出された 3 株はそれぞれ AMPC、CDTR 常用量、CDTR 倍量の投与で消失していた。しかし、AMPC、CDTR 常用量、CDTR 倍量の投与の施行中においても、それぞれ 1 株ずつ出現しており、最終的には治療開始前に検出された株とは耐性遺伝子パターンの異なる株が 1 株残存した。BLNAR については、治療開始前に検出された 4 株は、AMPC、CDTR 常用量の投与でそれぞれ 2 株ずつ消失していた。しかし、AMPC、CDTR 常用量の投与中も新たな BLNAR がそれぞれ 3 株、2 株出現しており、最終的には治療開始前に検出された株とは耐性遺伝子パターンの異なる株が 1 株残存した。*H. influenzae* は治療開始前に 7 株検出されていたが、今回の経口抗菌薬の投与中にいずれも消失しており、最終的に残存した 2 株はいずれも治療開始前に検出されたのは耐性遺伝子パターンの異なる菌株であった。

2. 集団保育と上咽頭細菌叢の変化

25 例中保育園、幼稚園の集団保育を受けていた症例は 16 例であった (Table 1)。これらの症例のうち、*S. pneumoniae* が初診時に検出されていた症例は 13 例であり、このうち、経口抗菌薬の投与により検出された *S. pneumoniae* に変化の認められた症例は 5 例であった。1 例のみが PSSP から PRSP への変化を示し、4 例は PRSP から耐性遺伝子パターンの異なる菌株の PRSP

Table 1-1. Patient's profil and carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* before and after treatment by amoxicillin and cefditoren-pivoxil

Case	Age (M)	Gender	Day care	Clinical result	First			
					antibiotics	germ variation	germ	volume
1	13	boy		good	AMPC	pbp 1 a 2 b 2 x, ermAM	PRSP	2+
							BLNAS	1+
2	19	boy		good	AMPC	pbp 2 x	PISP (M)	1+
							BLNAS	1+
3	17	boy	○	good	AMPC			
						pbp 3	BLNAR	1+
4	17	boy	○	poor	AMPC	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2+
5	6	boy		good	AMPC	pbp 2 x	PISP (M)	2+
6	22	boy	○	good	AMPC	pbp 1 a 2 b 2 x	PRSP	3+
7	8	boy	○	good	AMPC	pbp 1 a 2 b 2 x, ermAM	PRSP	2+
8	12	boy	○	good	AMPC	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2+
9	20	girl	○	good	AMPC			
						pbp 3	BLNAR	3+
10	13	girl	○	poor	AMPC	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2+
						pbp 2 x, ermAM	PISP (M)	1+
11	8	girl	○	poor	AMPC	pbp 1 a 2 b 2 x	PRSP	2+
12	12	girl		good	AMPC			
						pbp 3	BLNAR	3+
13	10	girl	○	poor	AMPC	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	3+
14	21	girl	○	poor	AMPC	mefE	PRSP	2+
							BLNAS	2+
15	7	girl		good	AMPC	pbp 1 a 2 b 2 x	PRSP	2+
16	46	girl	○	good	AMPC	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	3+
17	11	girl		poor	AMPC		PSSP	3+
18	42	girl	○	good	AMPC	pbp 2 x	PISP	3+
						pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	1+
19	16	girl	○	good	AMPC	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	3+
20	16	girl	○	good	AMPC	pbp 1 a 2 b 2 x	PRSP	3+
21	10	girl		poor	AMPC	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	3+
22	23	girl	○	good	AMPC			
						pbp 3	BLNAR	1+
23	13	girl		good	AMPC	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	3+
24	14	girl	○	good	AMPC	pbp 1 a 2 b 2 x, ermAM	PRSP	2+
25	7	girl		poor	AMPC	pbp 1 a 2 b 2 x	PRSP	3+

In clinical result,

good: recovery case from acute otitis media at the last examination, poor: otitis prone case at the last examination

In antibiotics,

AMPC: amoxicillin

In germ,

PSSP: penicillin-susceptible *S. pneumoniae*, PISP: penicillin intermediate-resistant *S. pneumoniae*, PRSP: penicillin-resistant *S. pneumoniae*, BLNAS: β -lactamase-negative ampicillin-susceptible *H. influenzae*, BLNAR: β -lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae*

Table 1-2. Patient's profil and carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* before and after treatment by amoxicillin and cefditoren-pivoxil

Case	Second				Third			
	antibiotics	germ variation	germ	volume	antibiotics	germ variation	germ	volume
1	CDTR①		disappear		CDTR①		disappear	
			BLNAS	1+			disappear	
2	AMPC		disappear		AMPC		none	
			disappear				none	
3	AMPC		disappear		AMPC		none	
4	CDTR①	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2+	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2+
5	AMPC		disappear		AMPC		none	
6	CDTR①	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2+	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	3+
7	CDTR①	pbp 1 a 2 b 2 x, ermAM	PRSP	2+	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, ermAM	PRSP	2+
8	CDTR①	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2+	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2+
9	CDTR①				CDTR①			
10	CDTR①	pbp 3 pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	BLNAR	1+	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	disappear	
			PRSP	3+			PRSP	3+
11	CDTR①	pbp 3, TEM pbp 1 a 2 b 2 x	BLNAR	3+	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x	disappear	
			PRSP	2+			PRSP	2+
12	CDTR①	pbp 3			CDTR①			
			BLNAR	1+			disappear	
13	CDTR①	pbp 1 a 2 b 2 x	PRSP	2+	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x	PRSP	2+
			BLNAR	1+			BLNAR	1+
14	CDTR①	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	3+	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2+
			BLNAS	2+			BLNAS	1+
15	CDTR①	pbp 1 a 2 b 2 x pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	1+	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x	PRSP	2+
			PRSP	2+			disappear	
16	CDTR①	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE			CDTR②	pbp 3 pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	BLNAR	1+
			PRSP	3+			PRSP	2+
17	CDTR①	pbp 1 a 2 b 2 x			CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x		
			PRSP	3+			PRSP	2+
18	CDTR①	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	disappear		CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	none	
			PRSP	2+			PRSP	2+
19	CDTR①	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	3+	CDTR①		disappear	
20	CDTR①	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE			CDTR②	pbp 3 pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	BLNAR	3+
			PRSP	3+			PRSP	3+
21	CDTR①	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE, ermAM	PRSP	3+	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE, ermAM	PRSP	
22	AMPC		disappear		AMPC		none	
23	CDTR①	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	3+	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2+
			BLNAS	1+			disappear	
24	CDTR①	pbp 1 a 2 b 2 x, ermAM	PRSP	3+	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, ermAM	PRSP	3+
			BLNAR	1+			disappear	
25	AMPC		disappear		AMPC		none	

In antibiotics,

AMPC: amoxicillin, CDTR①: cefditoren-pivoxil (9 mg/kg/day), CDTR②: cefditoren-pivoxil (18 mg/kg/day)

In germ,

PISP: penicillin intermediate-resistant *S. pneumoniae*, PRSP: penicillin-resistant *S. pneumoniae*, BLNAS: β -lactamase-negative ampicillin-susceptible *H. influenzae*, BLNAR: β -lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae*, none: not execution

Table 1-3. Patient's profil and carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* before and after treatment by amoxicillin and cefditoren-pivoxil

Case	Forth				Fifth			Bacteriological result	
	antibiotics	germ variation	germ	volume	germ variation	germ	volume		
1	CDTR①		none			disappear		disappearance	
			none			disappear		disappearance	
2	AMPC		none			disappear		disappearance	
			none			disappear		disappearance	
3	AMPC		none			disappear		disappearance	
			none			disappear		disappearance	
4	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2 +	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2 +	remnant	
5	AMPC		none			disappear		disappearance	
6	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	3 +	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	3 +	change	
7	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, ermAM	PRSP	2 +	pbp 1 a 2 b 2 x, ermAM	PRSP	2 +	remnant	
8	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2 +	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2 +	remnant	
9	CDTR①								
10	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	3 +	pbp 1 a 2 b 2 x	PRSP	3 +	change	
			none			disappear		disappearance	
			none			disappear		disappearance	
11	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x	PRSP	2 +	pbp 1 a 2 b 2 x	PRSP	2 +	remnant	
			disappear			disappear		disappearance	
12	CDTR①								
13	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x	PRSP	2 +	pbp 1 a 2 b 2 x	PRSP	2 +	change	
			disappear			disappear		disappearance	
14	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2 +	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2 +	change	
			disappear			disappear		disappearance	
15	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x	PRSP	2 +	pbp 1 a 2 b 2 x	PRSP	2 +	remnant	
			none			disappear		disappearance	
			disappear			disappear		disappearance	
16	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2 +	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	3 +	remnant	
17	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x	PRSP	3 +	pbp 1 a 2 b 2 x	PRSP	3 +	change	
18	CDTR②		none			disappear		disappearance	
19	CDTR①		PRSP	2 +	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2 +	remnant	
			none			disappear		disappearance	
20	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	3 +	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	3 +	change	
			pbp 3	BLNAR	1 +	pbp 3	BLNAR	1 +	appearance
			PRSP	3 +	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE, ermAM	PRSP	3 +	change	
21	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE, ermAM	PRSP	3 +	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE, ermAM	PRSP	3 +	change	
22	AMPC								
23	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	none			disappear		disappearance	
			PRSP	2 +	pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	2 +	remnant	
24	CDTR②	pbp 1 a 2 b 2 x, ermAM	none			BLNAS	1 +	appearance	
			PRSP	3 +	pbp 1 a 2 b 2 x, ermAM	PRSP	3 +	remnant	
			none			disappear		disappearance	
25	AMPC		none			pbp 1 a 2 b 2 x, mefE	PRSP	3 +	change

In antibiotics,

AMPC: amoxicillin, CDTR①: cefditoren-pivoxil (9 mg/kg/day), CDTR②: cefditoren-pivoxil (18 mg/kg/day)

In germ,

PRSP: penicillin-resistant *S. pneumoniae*, BLNAS: β -lactamase-negative ampicillin-susceptible *H. influenzae*, BLNAR: β -lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae*, none: not execution

への変化を示していた。残りの8例は変化がなかった。*H. influenzae* が治療開始前に検出されていた症例は4例であり、いずれも、AMPCの投与中あるいはCDTR常用量の投与中に消失していた。また、1例で新たにBLNARが出現していた症例があったが、この症例のBLNARもCDTR常用量の投与中に消失していた。

3. 上咽頭細菌叢の変化と治療成績

今回の治療成績は、約1か月後の最終受診日に行ったが、その時点で急性中耳炎が治癒していた症例を良好な症例とし、その時点で急性中耳炎の反復をきたしていた症例を不良な症例とした。検討を行った25例のうち良好な治療結果を示した症例17例と急性中耳炎の反復を生じた症例8例の最終的な上咽頭細菌叢の状態を比較検討してみると、良好な治療結果を示した17例中、最終的に上咽頭から*S. pneumoniae* あるいは*H. influenzae* が消失していた症例は8例、初診時と同じ*S. pneumoniae* が残存していた症例が7例、治療開始前と耐性遺伝子パターンの異なる菌株の*S. pneumoniae* が残存していた症例が2例であった。また、*H. influenzae* が残存した症例は2例あったが、いずれも経口抗菌薬の投与途中で出現してきた症例で、同時にPRSPも検出されていた。同じ*S. pneumoniae* が検出された症例のうち検出菌量の減少していた症例は1例のみで、後は同じ菌量かあるいは増量している症例であった。急性中耳炎の反復を生じた症例8例中、最終的に上咽頭から*S. pneumoniae* あるいは*H. influenzae* が消失していた症例は認められず、治療開始前と耐性遺伝子パターンが同じ菌株の*S. pneumoniae* が残存していた症例が2例、治療開始前と耐性遺伝子パターンの異なる菌株の*S. pneumoniae* が残存していた症例が6例であった。この6例中2例は治療開始前にPSSPが検出されていたが、AMPCの投与でPRSPに変化しそのまま残存した症例であった。同じ*S. pneumoniae* が検出された症例の検出菌量は同じであった。また、*H. influenzae* が経口抗菌薬の投与途中で出現してきた症例はそれぞれBLNAS 1例、BLNAR 2例の3例あったが、最終的に残存した症例はなかった (Table 1)。

III. 考 察

従来、*S. pneumoniae* は、ペニシリン系抗菌薬に対し良好な感受性を示し、*S. pneumoniae* が検出された場合には、ペニシリン系抗菌薬の投与にて良好な治療結果を得ることができていた。しかしながら、1967年にHansmanら¹⁸⁾がペニシリン系抗菌薬に耐性を示す*S. pneumoniae* を報告して以来、PRSPあるいはペニシリン系抗菌薬を含めた多剤に対し耐性を示す多剤耐性*S. pneumoniae* の報告がみられる¹⁹⁾。わが国でも、1981年に小栗ら²⁰⁾がPRSPの報告を行って以来、多くの報告が見られる³⁻⁹⁾。また、*H. influenzae* の抗菌薬に対する耐性機構は、従来 β -lactamase産生によるものであっ

たが、近年、 β -lactamase非産生アンピシリン耐性*H. influenzae* (以下BLNAR)の出現が報告されている^{2,17)}。*S. pneumoniae* 感染症については、耳鼻咽喉科領域でも1988年に杉田⁴⁾が、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌による難治性中耳炎を報告して以来、PRSPあるいはPISPによる難治性中耳炎、反復性中耳炎の報告が多く見られる³⁻⁹⁾。一方、*H. influenzae* についても、最近難治性中耳炎、反復性中耳炎の報告が見られるようになってきた³⁾。

小児の急性中耳炎および急性気管支炎などの呼吸器感染症においては、上咽頭がcarrier focusとなり、上咽頭に感染した*S. pneumoniae* および*H. influenzae* がその起炎菌として重要であると考えられている¹⁰⁾。特に、小児の急性中耳炎の場合には、上咽頭に感染しウイルス感染症などを引き金にその場で増量した細菌が、耳管経由で中耳に感染することにより発症すると考えられている¹⁰⁾。したがって、上咽頭に感染したこれらの細菌を除菌あるいは菌の減量を行うことが、小児の急性中耳炎の反復や難治化を防ぐひとつの方法ではないかと考えられている。従来、小児急性中耳炎においては、他の合併症のない症例においては、外来にて、経口抗菌薬の投与を中心に、症例によっては鼓膜切開術を併用することで治療されてきた。この場合、抗菌薬の投与の目的は、中耳腔からの除菌および上咽頭からの除菌あるいは菌の減量であるが、抗菌薬の投与による中耳腔および上咽頭からの除菌について検討を行った報告は少ない¹¹⁻¹⁴⁾。また、中耳腔については、鼓膜切開を施行した症例においても耳漏が停止した時点で細菌検査の実施は事実上不可能である。したがって今回われわれは、小児急性中耳炎におけるcarrier focusである上咽頭から検体の採取を行い、検出された*S. pneumoniae*、*H. influenzae* が、経口抗菌薬の投与で除菌できるかどうか、また、除菌できない場合には上咽頭細菌叢はどのように変化するのかについて検討を行った。

1. 経口抗菌薬投与時の上咽頭細菌叢の変化

今回の検討では、上咽頭からの除菌を目的に、抗菌薬を細菌検査の結果にしたがい投与する抗菌薬をAMPC、CDTR常用量、CDTR倍量と変化させて投与した。まず*S. pneumoniae* についてであるが、*S. pneumoniae* のうち、PSSP、PISPはムコイド型を含めいずれもAMPCの投与で消失していたが、PSSPの2株はいずれもPRSPに菌交代していた。治療開始前にPRSPが検出された症例では、今回投与した抗菌薬の投与中にダイナミックに菌交代現象を示していた。最終的には、17例17株のPRSPが残存したが、治療開始前に検出された*S. pneumoniae* 23株中で検討してみると、最終的には9株が菌交代現象を起こさずに残存していた。すなわち残りの8株は、PSSPから菌交代で出現したPRSPとPRSPから菌交代で出現したPRSPであった。同様

の検討を行った遠藤ら¹¹⁾によると、CDTRを投与した場合に投与前後で比較すると、PSSPは2~4日以内に全例菌が消失あるいは減少、PISP、PRSP 12株のうち4株が消失したが3株（PRSP 2株ムコイド型PISP 1株）が新たに出現したと報告している。Ghaffarら¹²⁾は amoxicillin/clavulanate (CVA/AMPC) と azithromycin (AZM) の投与の比較により CVA/AMPC の投与で PSSP の全例、PISP の 75%、PRSP の 40% で除菌が可能であり、AZM の投与で AZM 感受性株の 2/3 が除菌可能であったと報告している。Cohenら^{13,14)}は、2度にわたり同様の検討を行っているが、最初は、CVA/AMPC と cefpodoxime-proxetil (CPDX) の投与による比較¹³⁾、2度目は CVA/AMPC と ceftriaxone (CTRX) の投与による比較¹⁴⁾である。CVA/AMPC と CPDX の投与による比較¹³⁾においては、CPDX の投与では、検討した 107 例において *S. pneumoniae* は投与前に検出に 97 株、投与後に 57 株検出されたが、その内訳はそれぞれ PSSP 58 株 PISP 27 株 PRSP 12 株、PSSP 15 株 PISP 27 株 PRSP 15 株であったとしている。また、CVA/AMPC の投与では、検討した 185 例において *S. pneumoniae* は投与前に 104 株検出、投与後に 37 株検出されたが、その内訳はそれぞれ PSSP 59 株 PISP 25 株 PRSP 20 株、PSSP 9 株 PISP 15 株 PRSP 13 株であったとしている。また、投与後に検出された 57 株と 37 株を合わせた 94 株について投与前後の株についてその血清型を詳細に検討しているが、24 株の PSSP のうち 14 株は投与前に検出された株と同じであり、2 株は異なる血清型、8 株は投与前には検出されていなかったとしている。42 株の PISP のうち 20 株は投与前に検出された株と同じであり、11 株は異なる血清型、11 株は投与前には検出されていなかったとしている。28 株の PRSP のうち 22 株は投与前に検出された株と同じであり、3 株は異なる血清型、3 株は投与前には検出されていなかったとしている。また、CTRX と CVA/AMPC の投与による比較¹⁴⁾においては、CTRX の投与では、検討した 247 例において *S. pneumoniae* は投与前に 143 株検出、投与後に 99 株検出されたが、その内訳はそれぞれ PSSP 65 株 PISP 37 株 PRSP 4 株、PSSP 36 株 PISP 23 株 PRSP 40 株であったとしている。また、CVA/AMPC の投与では、検討した 250 例において *S. pneumoniae* は投与前に 151 株検出、投与後に 41 株検出されたが、その内訳はそれぞれ PSSP 71 株 PISP 32 株 PRSP 48 株、PSSP 7 株 PISP 12 株 PRSP 22 株であったとしている。また、CTRX 投与後に検出された 99 株と CVA/AMPC の投与後に検出された 41 株について投与前後の株についてその血清型を詳細に検討している。CTRX 投与後に検出された 99 株のうち 36 株の PSSP のうち 21 株は投与前に検出された株と同じであり、6 株は異なる血清型、9 株は投与前には検出され

ていなかったとしている。23 株の PISP のうち 15 株は投与前に検出された株と同じであり、6 株は異なる血清型、2 株は投与前には検出されていなかったとしている。40 株の PRSP のうち 25 株は投与前に検出された株と同じであり、9 株は異なる血清型、6 株は投与前には検出されていなかったとしている。CVA/AMPC の投与後に検出された 41 株のうち 7 株の PSSP のうち 2 株は投与前に検出された株と同じであり、3 株は異なる血清型、2 株は投与前には検出されていなかったとしている。12 株の PISP のうち 8 株は投与前に検出された株と同じであり、2 株は異なる血清型、2 株は投与前には検出されていなかったとしている。22 株の PRSP のうち 18 株は投与前に検出された株と同じであり、3 株は異なる血清型、1 株は投与前には検出されていなかったとしている。彼らの詳細な二度にわたる検討では、PSSP、PISP、PRSP のいずれの株も除菌できない症例があり、また抗菌薬投与中であっても、新たに検出された *S. pneumoniae* も認められていた。しかしながらわれわれの検討と異なる点は、PSSP の残存した症例が認められ、新たな PSSP が検出されたことである。われわれの症例では、PSSP のみならず PISP が検出された症例でも、AMPC あるいは CDTR 常用量の投与でいずれの株も除菌することが可能であった。この差異については、投与した抗菌薬の違いによるものか、また PISP についてはその耐性度の違いによるものなのかははっきりしなかった。

次に *H. influenzae* についてであるが、治療開始前に検出された 7 株はすべて今回の抗菌薬投与中に消失していた。しかし、BLNAS については AMPC、CDTR 常用量および CDTR 倍量の投与中にそれぞれ 1 株ずつ、BLNAR については AMPC および CDTR 倍量の投与中にそれぞれ 2 株ずつ出現しており、BLNAS、BLNAR とも最終的にはそれぞれ 1 株ずつ残存した。遠藤ら¹¹⁾は、同様の検討を CDTR の投与を施行することにより行っているが、CDTR 投与により 7 株中 4 株が消失、3 株が残存したとしている。Ghaffarら¹²⁾は、CVA/AMPC と AZM の投与の比較により検討を行っているが、CVA/AMPC の投与により、 β -lactamase 産生の *H. influenzae* は 7 株中 2 株、 β -lactamase 非産生の *H. influenzae* は 10 株中 8 株が消失、AZM の投与により、 β -lactamase 産生の *H. influenzae* は 9 株中 2 株、 β -lactamase 非産生の *H. influenzae* は 13 株中 4 株が消失したと報告している。Cohenら^{13,14)}は、CVA/AMPC と CPDX の投与による比較¹³⁾、また CVA/AMPC と CTRX の投与による比較¹⁴⁾で検討を行っている。CVA/AMPC と CPDX の投与での比較¹³⁾では、CVA/AMPC の投与により、 β -lactamase 産生の *H. influenzae* は 32 株中 4 株、 β -lactamase 非産生の *H. influenzae* は 43 株中 4 株が消失、CPDX の投与により β -lactamase

産生の *H. influenzae* は 26 株中 4 株, β -lactamase 非産生の *H. influenzae* は 46 株中 9 株が消失したと報告している。また, CVA/AMPC と CTRX の投与の比較¹⁴⁾ では, CVA/AMPC の投与により, β -lactamase 産生の *H. influenzae* は 38 株中 4 株, β -lactamase 非産生の *H. influenzae* は 60 株中 17 株が消失, CTRX の投与では, β -lactamase 産生の *H. influenzae* は 34 株中 11 株, β -lactamase 非産生の *H. influenzae* は 64 株中 20 株が消失したと報告している。これらの報告¹¹⁻¹⁴⁾ を今回のわれわれの報告と比較してみると, 遠藤ら¹¹⁾ の報告を除いて, β -lactamase 産生, 非産生を問わず, 明らかに *H. influenzae* の除菌率が悪い。Ghaffar ら¹²⁾ および Cohen ら^{13,14)} の報告では, β -lactamase 産生, 非産生の区別は行っているものの, 最近問題となっている BLNAS および BLNAR の区別は行っていない。したがって, 除菌率の悪い原因として, β -lactamase 産生, 非産生の *H. influenzae* のなかにこれら BLNAR がどの程度含まれているかはっきりしないため, そのことが除菌率の悪かった原因のひとつとも考えられる。

2. 集団保育と上咽頭細菌叢の変化

最近の報告では, 保育園, 幼稚園などの乳幼児の集団保育の場で, PISP, PRSP の潜在的蔓延化が問題となっている²¹⁾。今回検討した症例のうちでも 25 例中 16 例が集団保育を受けており, そのうち 13 例から PSSP, PISP がそれぞれ 1 株, PRSP が 11 株検出されていた。また, 今回の抗菌薬の投与により, PRSP が検出された 13 例 13 株のうち 5 例 5 株の PRSP には耐性遺伝子パターンと同じ *S. pneumoniae* であり, 1 例は PSSP から PRSP へ 4 例は PRSP から耐性遺伝子パターンの異なった PRSP に変化していた。これら新たに検出された PRSP の感染経路としては, やはり集団保育の場が推測され, 集団保育が PRSP 感染の重要な因子であると考えられた。一方 *H. influenzae* に関しては, 4 例 4 株の BLNAR が初診時に検出されていたが, 抗菌薬の投与によりいずれも AMPC, CDTR 常用量および CDTR 倍量の投与により消失していた。また, 経過中に 1 例で新たに BLNAR が出現していたが, この症例も CDTR の投与により消失していた。

3. 上咽頭細菌叢の変化と治療成績

上咽頭細菌叢の変化と, 治療成績には明らかな傾向は認められなかった。しかし, *S. pneumoniae* においては, 初診時に検出された *S. pneumoniae* が消失した症例あるいは初診時と同じ耐性遺伝子をもった *S. pneumoniae* が検出された症例では, 良好な治療成績を示したが, 初診時とは異なる遺伝子をもった *S. pneumoniae* が検出された症例では急性中耳炎を反復する傾向が認められた。しかし, 検出された菌量と治療成績との間には一定の傾向は認められなかった。Ghaffar ら¹²⁾ によると, 彼らの治療成績は, CVA/AMPC の投与

を行った症例では, 64 例中 48 例 (75%) で良好な治療成績を 16 例 (25%) で不良な治療成績を示していた。これらの症例のうち, 治療後も PRSP が上咽頭に残存した症例は良好な治療成績を示した 48 例中 3 例, 不良な治療成績を示した 16 例中 5 例あった。また, AZM の投与を行った症例では, 68 例中 44 (65%) で良好な治療成績を 24 例 (35%) で不良な治療成績を示していた。これらの症例のうち, 治療後も PRSP が上咽頭に残存した症例は良好な治療成績を示した 44 例中 9 例, 不良な治療成績を示した 24 例中 9 例あったと報告しており, CVA/AMPC および AZM 投与のいずれにおいても, 上咽頭への *S. pneumoniae* 特に PRSP の残存と治療成績には相関関係があったと報告している。彼らの報告では, 残存していた *S. pneumoniae* が, 初診時に検出された *S. pneumoniae* と同一であるかどうかについての検討はされておらず, 今回のわれわれの検討のように, 治療中に新たに *S. pneumoniae* が検出された場合に治療成績が不良であったのかどうかは明らかではなかった。また, Ghaffar ら¹²⁾ の報告では, *S. pneumoniae* の同一性は血清型をもとに検討しており, われわれのように耐性遺伝子をもとに検討したものではないため, 詳細に検討すると同一の *S. pneumoniae* と考えられている株でも, 遺伝子の異なった株が認められる可能性もある。今後は, 検出された *S. pneumoniae* が初診時に検出されたものと同一かどうかは, *S. pneumoniae* の遺伝子の検討を行う必要があり, その結果をもとに, 検出された *S. pneumoniae* と治療成績について検討する必要があると考えられた。

今回の検討により, AMPC, CDTR 常用量および CDTR 倍量の投与を行うことにより, *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の完全な除菌は不可能であることは明らかとなった。しかし, 上咽頭にこれらの細菌が残存しても, 良好な治療結果を示す症例もあり, 感受性のもっとも良好な抗菌薬を投与することは当然であるが, 抗菌薬の投与をいつまで行うのかについて, 上咽頭細菌叢の検討のみではその指標とするのは不十分であると考えられた。また, 十分な抗菌薬の投与が必要であるのは明らかであるが, 現在は, 抗菌薬の乱用により, 耐性菌の異常な増加が問題となっており, 上咽頭から除菌できないからといっていつまでも抗菌薬の投与を行うのは非常に問題があると考えられた。今後は, 小児の急性中耳炎症例においていつまで抗菌薬の投与を行う必要があるかについて他の因子も含めて検討する必要があると考えられた。

稿を終えるにあたり, 細菌学的検査においてご指導ご助言いただきました微生物化学研究所部長生方公子先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 西岡きよ, 萩原央子, 大野 勲, 他: 呼吸器感染症起炎菌の動向と*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* 及び*Moraxella catarrhalis* の抗生物質感受性。Jap J Antibiotics 50: 768~775, 1997
- 2) 黒崎知道: 耐性菌感染症とその緊急具体策。インフルエンザ菌。化学療法の領域 16(S-2): 66~73, 2000
- 3) 末武光子: 急性中耳炎。化学療法の領域 16: 1655~1661, 2000
- 4) 杉田麟也: ペニシリン中等度耐性肺炎球菌による難治性急性中耳炎の治療経験。感染症 19: 241~243, 1989
- 5) 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誌 8: 58~63, 1990
- 6) 杉田麟也, 出口浩一, 藤巻 豊 他: 急性中耳炎の原因菌—ペニシリン低感受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
- 7) 末武光子, 入間田美保子: 耐性肺炎球菌と急性中耳炎の重症化—現況と対策—。JOHNS 13: 1147~1151, 1997
- 8) 工藤典代, 笹村佳美: 乳幼児の急性乳様突起炎の臨床的検討。日耳鼻 101: 1075~1081, 1998
- 9) 遠藤廣子, 末武光子, 入間田美保子: 入院加療を必要とした乳幼児急性中耳炎, 下気道炎の検討。日本化学療法学会雑誌 47: 30~34, 1999
- 10) 杉田麟也, 市川銀一郎, 後藤重雄, 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
- 11) 遠藤廣子, 高柳玲子, 末武光子, 他: 抗菌薬使用時の上咽頭由来細菌の消長。日化療会誌 49(S-A): 153, 2001
- 12) Ghaffar F, Stella L, Katz K, et al.: Effects of Amoxicillin/Clavulanate or Azithromycin on nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Children with Otitis Media. Clin Infect Dis 31: 875~880, 2000
- 13) Cohen R, Bingen E, Varon E, et al.: Change in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* resulting from antibiotic therapy for acute otitis media in children. Pediatr Infect Dis J 16: 555~560, 1997
- 14) Cohen R, Navel M, Grunberg J, et al.: One dose ceftriaxone vs. ten days of amoxicillin/clavulanate therapy for acute otitis media: clinical efficacy and change in nasopharyngeal flora. Pediatr Infect Dis J 18: 403~409, 1999
- 15) Ubukata K, Muraki T, Igarashi A, et al.: Identification of penicillin and Other Beta-Lactam Resistance in *Streptococcus pneumoniae* using Polymerase Chain Reaction. J Infect Chemother 3: 190~197, 1977
- 16) Ubukata K, Iwata S, Sunakawa K, et al.: In Vitro Activities of New Ketolide HMR 3647 and Other Macrolide Antibiotics Against *Streptococcus pneumoniae* Having ermAm and Genes that Mediate macrolide. Antimicrob Agents Chemother (in press)
- 17) 生方公子, 千葉菜穂子, 中山宣子, 他: 薬剤耐性機構からみた β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) の特徴。日本臨床微生物学雑誌 9: 22~25, 1999
- 18) Hansman D, Bullen M M: A resistant pneumococcus. Lancet 2: 264~265, 1967
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 伊藤真人, 白井明子, 巽亜希子, 他: 保育園児の鼻咽腔ペニシリン耐性肺炎球菌。耳鼻臨床 92: 1071~1079, 1999

Changes in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and
Haemophilus influenzae from amoxicillin and cefditoren-pivoxil
therapy in children with acute otitis media

Yoshihumi Uno

UNO ENT Clinic, 3702-1 Tomihara, Okayama 701-1153, Japan

Acute otitis media is one of the most common upper respiratory infection diseases in childhood. The most common organisms causing it are *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. In children, the nasopharynx is the carrier focus for upper respiratory infection diseases such as acute otitis media, and *S. pneumoniae* and *H. influenzae* colonize the nasopharynx. We studied the changes in nasopharyngeal carriage of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* before and after amoxicillin (AMPC) and cefditoren-pivoxil (CDTR) therapy using a polymerase chain reaction to detect penicillin-binding protein genes and macroride-resistant genes, with the following results:

1. In 25 cases, 18 showed *S. pneumoniae* only, 4 *H. influenzae* only, and 3 detected cases. In the 18 having only *S. pneumoniae*, 2 consisted of a different type of *S. pneumoniae*. In 23 strains of *S. pneumoniae*, 2 were penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), 4 penicillin intermediate-resistant *S. pneumoniae* (PISP), and 17 penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP). In the 7 strains of *H. influenzae*, 3 were β -lactamase-negative ampicillin-susceptible *H. influenzae* (BLNAS) and 4 β -lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR).

2. All PSSP and PISP were removed from the nasopharynx with AMPC, but in PSSP, PRSP was detected in all cases after AMPC therapy. In the 17 strains of PRSP recognized initially, 2 were removed from the nasopharynx with AMPC therapy, 4 changed to other strain types with AMPC therapy, and of the 11 strains remaining, 3 new strains appeared. With CDTR (9 mg/kg/day) therapy, 2 strains were removed and 16 remained. With CDTR (18 mg/kg/day) therapy, 1 strain changed to another type, and 1 new strain appeared. Ultimately, 17 strains remained, but only 9 existed from the beginning.

3. All 3 BLNAS strains were removed from the nasopharynx with AMPC, CDTR (9 mg/kg/day), and CDTR (18 mg/kg/day) therapy. During these therapies, however, 3 BLNAS appeared and only 1 strain ultimately remained in the nasopharynx. All 4 BLNAR strains were removed from the nasopharynx with AMPC, with 3 new strains appearing and CDTR (18 mg/kg/day), with 2 new strains appearing. One strain ultimately remained in the nasopharynx. All strains recognized initially were removed.

4. No relationship was seen between *S. pneumoniae* and *H. influenzae* remaining in the nasopharynx and results of acute otitis media therapy. But it was recognized the tendencies that in the good result cases the rate of the removal of the bacteria from the beginning were high and all of them removed with AMPC and in the poor result cases the removal of the bacteria from the beginning were not high and bacteria from the beginning changed to the different bacteria which had different pattern of the resistant genes.