

## *Haemophilus influenzae* 感染症治療における ペニシリン系抗生物質の意義について 第2編

最近臨床から分離された *Haemophilus influenzae* に対する  
各種抗生物質の抗菌作用についての基礎的検討

柳瀬義男・高橋洋子・生方公子・紺野昌俊  
帝京大学医学部小児科学教室

(昭和 53 年 4 月 15 日受付)

第1編<sup>1)</sup>にて *Haemophilus influenzae* (以下 *H. influenzae* と略す) 感染症例の治療経過で触れたとおり、*H. influenzae* 感染症に対するペニシリン系薬剤の治療効果は我々臨床家にとって必ずしも満足のいくものではなかった。実際に使用したペニシリン系薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) だけから言えば非常に良好なものであるにもかかわらず、それが臨床効果に反映しないことに少なからぬいらだちすら覚えさせられたのである。以前から指摘されていたように、*H. influenzae* の薬剤感受性を測定する場合、ペニシリン系薬剤では clear-cut な end point が読み取りにくく、それがスフェロプラストの形成によること、またこのスフェロプラストが元の桿菌に戻りうる等の問題点が残されているのであるが、これは単に MIC 測定上の問題にとどまるとは思われない。本編では第1編の臨床経過から、ペニシリン系薬剤に加えて、Chloramphenicol (CP) および Kanamycin (KM) の *H. influenzae* に及ぼす影響を同時に観察し、*H. influenzae* 感染症に対する化学療法について基礎的な面から検討を試みた。

### 材 料 と 方 法

#### 1. 使用菌株

1977 年 1 月から 12 月までに帝京大学付属病院において各科臨床材料から分離された *H. influenzae* 76 株を対象とした。その分離部位の内訳は咽頭 58 株、喀痰 15 株、脊髄液 2 株、胸腔穿刺液 1 株であった。

#### 2. 薬剤感受性の測定方法

*H. influenzae* の各種抗生物質に対する薬剤感受性は、接種菌量  $10^8$ /ml と  $10^6$ /ml の場合について、日本化学療法学会標準法にならない 2 倍階段希釈法により測定した。培地は Heart Infusion (HI) agar に 5% の割合に消化馬血液を加えて使用した。感受性を測定した薬剤は、ペニシリン系薬剤として Penicillin G (PCG), Ampicillin (ABPC), Sulbenicillin (SBPC), Carbenicillin (CBPC), Ticarcillin, Piperacillin, Mezlocillin とセファロsporin系薬剤として Cefatrizine (CFT), アミ

ノ配糖体系薬剤として KM, Gentamicin (GM) および CP の計 11 種類である。なお薬剤感受性は最小発育阻止濃度で表記した。

#### 3. 各種抗生剤の *H. influenzae* (TK 167) の増殖に及ぼす影響とその形態変化

被検菌株は 1 才 6 カ月女児の脊髄液から分離された TK 167 株 (type b: 型別は Difco 抗血清により凝集反応にて判定) を使用し、第1編の TK 133 株と同じ方法で行なった。検討した抗生剤は PCG, ABPC, Amoxycillin (AMPC), Piperacillin, Mezlocillin と CP および KM である。地培は HI broth に 5% の割合に Fildes enrichment を加えたものを用い、被検菌を 3 時間前培養した後、菌量が  $10^8$ /ml 程度 (KM の場合には  $10^7$ /ml 程度) になった時点で種々の濃度に抗生剤を添加し、 $37^\circ\text{C}$  で振盪培養した。生菌数の測定は薬剤添加後 3, 6, 9 および 24 時間後にそれぞれ実施したが、KM については 1, 2, 3, 6, 9 および 24 時間後とした。また各種抗生剤が菌の形態に及ぼす作用については、菌の経時的変化をグラム染色で観察すると同時に、位相差顕微鏡下でも観察した。

### 結 果

#### 1. 感受性測定成績

*H. influenzae* 76 株の各種抗生剤に対する感受性測定成績は Table 1 に示すとおりであり、上段には原液 ( $10^8$ /ml 程度)、下段には 100 倍希釈液 ( $10^6$ /ml 程度) における MIC の値を示した。後の考察で触れる点であるが、ペニシリン系およびセファロsporin系薬剤の原液接種菌量における MIC 値は薬剤高濃度まで菌苔を形成する株が多数存在し、その菌の end point が極めて読みにくいという判定上の問題が存在した。そのため、いちおう肉眼的に判別し得た MIC を示したのであるが、原液接種菌量の場合には必ずしも自信をもって示し得るとはいえない値であることを前置したい。これに比して CP およびアミノ配糖体系薬剤では接種菌量による MIC 値の差はわずかであり、またあっても 1~2 管の差だけであ

Table 1 Distribution of susceptibilities of *Haemophilus influenzae* to various antibiotics (76 strains)

Drug	Inoculum size	Minimal inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )											
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
Penicillin G	$10^8/\text{ml}$			1	18	18	31	3		1	1	2	1
	$10^6/\text{ml}$			13	37	19	6						1
Ampicillin	$10^8/\text{ml}$			2	12	22	37	1				1	1
	$10^6/\text{ml}$			20	31	22	2						1
Sulbenicillin	$10^8/\text{ml}$			1	12	35	24	3					1
	$10^6/\text{ml}$			19	40	9	6	1	1				
Carbenicillin	$10^8/\text{ml}$		1	3	18	34	18	1					1
	$10^6/\text{ml}$		5	22	42	6				1			
Ticarcillin	$10^8/\text{ml}$			4	62	8	1						1
	$10^6/\text{ml}$			69	6			1					
Piperacillin	$10^8/\text{ml}$	25	30	16	1	3							1
	$10^6/\text{ml}$	72		2	1				1				
Mezlocillin	$10^8/\text{ml}$	22	14	34	3	2							1
	$10^6/\text{ml}$	55	16	4						1			
Cefatrizine	$10^8/\text{ml}$					1	3	12	12	32	13	3	
	$10^6/\text{ml}$			3	2	5	16	25	13	12			
Chloramphenicol	$10^8/\text{ml}$				20	48	6		1		1		
	$10^6/\text{ml}$			16	46	12	1			1			
Kanamycin	$10^8/\text{ml}$						8	32	26	10			
	$10^6/\text{ml}$						24	47	5				
Gentamicin	$10^8/\text{ml}$					22	49	5					
	$10^6/\text{ml}$				6	25	45						

り, end point の判読は比較的容易であった。従って各種抗生剤の MIC は  $10^6/\text{ml}$  接種における値について比較したい。まず現在臨床に使用されている ABPC, PCG, SBPC, CBPC についてであるが, ABPC では  $0.39 \mu\text{g/ml}$  にピークを有し, 大部分の株が  $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  に存在する 1 峰性の分布を示した。1 株だけ  $10^8/\text{ml}$  接種菌量においても  $100 \mu\text{g/ml}$  の培地に明らかな発育を認める菌 (TK 156) が見られたが, この菌は  $\beta$ -lactamase の産生能を有する ABPC 耐性菌であった。この菌株については別に述べることにする。なおこの 1 株を除けば, PCG, SBPC, CBPC ともに MIC のピークが  $0.39 \mu\text{g/ml}$  の似通った分布であり, MIC の上でほとんど差といえる程のものは認められなかった。最近開発されたペニシリン系抗生剤の Ticarcillin, Piperacillin および Mezlocillin では, MIC は ABPC よりさらに 1~4 管程度良好であった。Ticarcillin においては MIC 測定の下限を  $0.2 \mu\text{g/ml}$  に, Piperacillin および Mezlocillin

においては  $0.05 \mu\text{g/ml}$  としたので表のようになったのであるが, さらに低濃度まで測定した菌株においては, Ticarcillin の MIC は  $0.2 \mu\text{g/ml}$  程度, Piperacillin では  $0.01 \sim 0.02 \mu\text{g/ml}$ , また Mezlocillin の場合には  $0.05 \mu\text{g/ml}$  であった。経口セファロスポリン系薬剤である Cefatrizine の感受性はペニシリン系薬剤に比べて劣り, MIC のピークは  $3.13 \mu\text{g/ml}$  にあり,  $0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  の間にわたる分布を示した。一方, CP では MIC のピークは  $0.39 \mu\text{g/ml}$  で, ほとんどの菌が  $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  に分布していた。なお 1 株ではあるが  $10^6/\text{ml}$  の接種菌量においても  $12.5 \mu\text{g/ml}$  の MIC を示す菌 (TK 147) が認められたので, 不活化酵素による耐性を考え, CP を  $10 \mu\text{g/ml}$  の濃度を含む HI broth (5% Fildes enrichment 含有) に培養し, 培地中の CP の力価の変動を調べた。本菌株は CP 含有培地においても急速に生菌数の増加を認め, 4 時間後には CP の力価はまったく認められず, この菌の耐性は CP 不活化酵素によ

るものと推測された。アミノ配糖体薬剤の KM では MIC のピークは  $3.13 \mu\text{g/ml}$  であり、全株が  $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  に分布しており、また GM では KM より 1~2 管程度 MIC が優れ、全株が  $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  の分布を示していた。

## 2. 各種抗生剤の *H. influenzae* の増殖に及ぼす影響とその形態変化

Fig.1, 2, 3 に PCG, ABPC, Mezlocillin, Piperacillin, CP および KM 添加後の TK 167 株における生菌数の変動を示した。PCG 添加の場合、 $0.78 \mu\text{g/ml}$  (MIC 濃度) では 0~3 時間にはあまり生菌数は減少しないが、3~6 時間にかけては減少の勾配が一時的に急になる。しかし 24 時間後には  $10^7/\text{ml}$  程度と時間の経過と共に菌数の増加が認められた。MIC の 2 倍以上の濃度になるとさらに生菌数は減少していくのであるが、24 時間後の菌数測定において、MIC の 16 倍濃度 ( $12.5 \mu\text{g/ml}$ ) 処理によっても生菌の残存が認められた。ABPC の場合は、 $0.39 \mu\text{g/ml}$  (MIC 濃度) の傾向は PCG に似るが、MIC の 4 倍以上の濃度では 0~3 時間における減少の勾配が PCG より急であり、MIC の 16 倍濃度では 24 時間後には生菌の残存は認めなかった。Mezlocillin および Piperacillin は Fig.2 に示すとおりで、ともに生菌数の減少は似通った態度を示していた。MIC の 16 倍濃度の Mezlocillin 添加の 0~3 時間における減少が Piperacillin の場合よりやや急速と思われたが、大きな差ではなく、ともに MIC の 16 倍濃度でも 24 時間後に

$10^2/\text{ml}$  程度の残存を認めた。

一方、CP および KM はペニシリン系薬剤に比較して生菌数の減少はさらに急速であった。Fig.3 に示すとおり、CP  $0.78 \mu\text{g/ml}$  (MIC 濃度) では静菌的作用ともいえるものであったが、MIC の 4 倍濃度 ( $3.13 \mu\text{g/ml}$ ) 以上では生菌数の減少は急速であった。MIC の 16 倍濃

Fig.2 Bactericidal effect of mezlocillin and piperacillin on *H. influenzae* (TK 167)

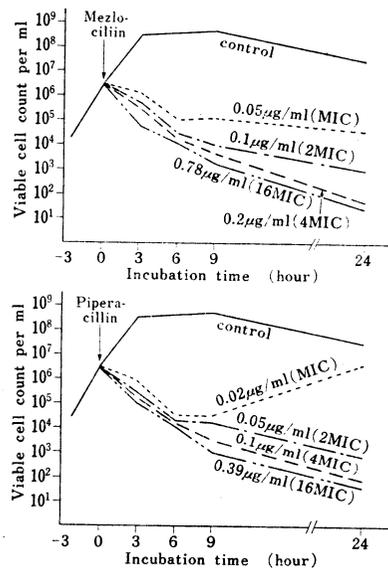


Fig.1 Bactericidal effect of penicillin G and ampicillin on *H. influenzae* (TK 167)

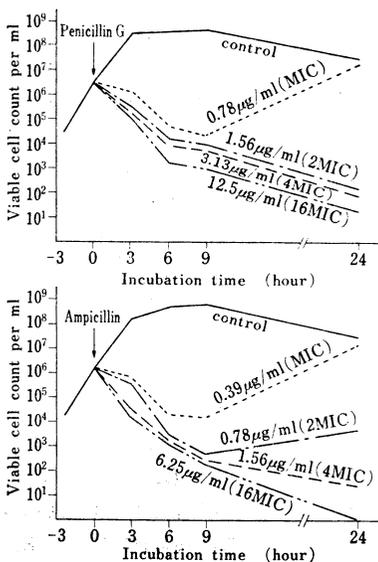


Fig.3 Bactericidal effect of chloramphenicol and kanamycin on *H. influenzae* (TK 167)

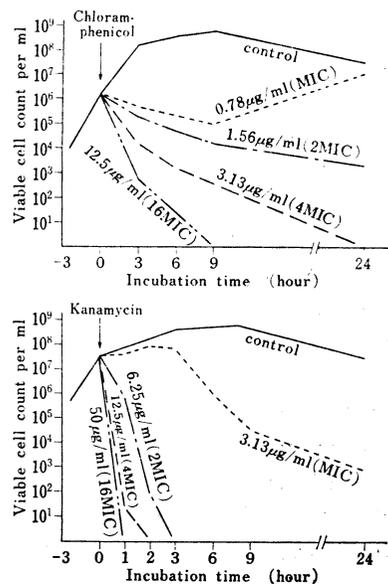
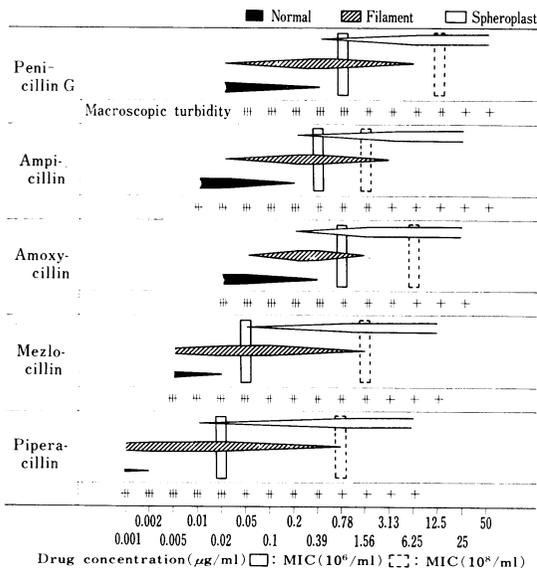


Fig. 4 Morphological changes in various concentrations of antibiotics

Medium: HI broth+5% Fildes enrichment  
Cultured period: 37°C, 6 hrs  
Inoculum size:  $10^6$  cells/ml  
*Haemophilus influenzae* (TK 167)



度では9時間後には生菌はまったく認められなかった。KMの $1.56\mu\text{g/ml}$  (MIC濃度) 処理では菌数はゆるやかな減少を示すが、MICの2倍濃度以上ではFig. 3に示すとおり、極めて急速な減少が認められた。

上記のTK 167株について、ペニシリン系薬剤がこの菌株に及ぼす作用を形態変化の面から検討した成績をFig. 4に示した。ペニシリン系薬剤のMIC以下の濃度における肉眼的混濁度は抗生剤を加えない培地における混濁度にはほぼ等しく、MICより高濃度においては混濁度はやや低下するものの、MICの64~128倍の濃度を作用させても培地が透明になることはなく、CPやKMがMICを上まわる濃度ではほとんど透明になるとは著しい対照を示した。このペニシリン系薬剤作用時において、MIC以上の薬剤濃度で見られた混濁は、菌が長いフィラメントあるいは膨隆したスフェロプラストを形成していることによるものであり、またこのスフェロプラストは高濃度の抗生剤を作用させても溶菌する像がなかなか観察されなかった。MezlocillinやPiperacillinのように新しく開発された抗生剤では、フィラメント形成の幅は極めて広いものであったことも第1編のTK 133株で認められた現象と同様であった。一方、CPおよびKMでは生菌数の減少の点からも、塗抹標本の形態変化の点からも両抗生剤はペニシリン系薬剤に比してかなり強い殺菌作用を有すると考えられた。

### 3. 位相差顕微鏡下における形態変化の観察

TK 167株のABPCおよびMezlocillin作用時における形態変化を位相差顕微鏡下で観察した。Photo. 1は抗生剤添加前の*H. influenzae*の像である。Photo. 2はABPC  $0.2\mu\text{g/ml}$  (MICの1/2濃度) 処理4時間後の像であるが、ABPCではこの濃度におけるフィラメントの長さが最長であり、18時間作用後(Photo. 3)では菌体中央の膨隆部が大きくなる他は変化がなく、溶菌している像はみられない。ABPC  $0.39\mu\text{g/ml}$  (MIC濃度) 処理4時間後(Photo. 4)ではMICの1/2濃度の場合よりフィラメントの長さは短く、菌のところどころに突起が認められ、これ以上の濃度ではスフェロプラストが形成されるようになる。ABPC  $6.25\mu\text{g/ml}$  (MICの8倍) 4時間処理後(Photo. 5)では菌はすべて大きなスフェロプラストを形成しているが、ほとんどの菌は溶菌に到っていない。18時間処理後(Photo. 6)では、さらに大きなスフェロプラストとなっており、溶菌している像も多数みられるが、内部に大きな空胞を形成し、溶菌せずに球状の形を保っているものもあって、このスフェロプラストが短時間では容易には溶菌しないことを示唆しているものと推測された。

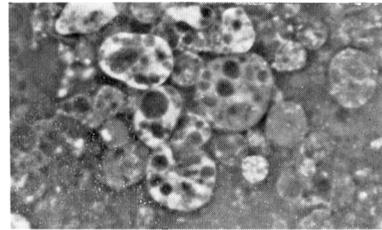
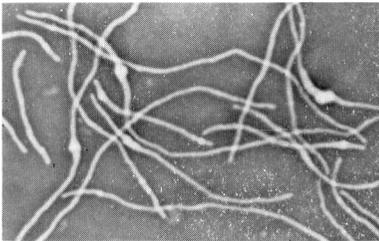
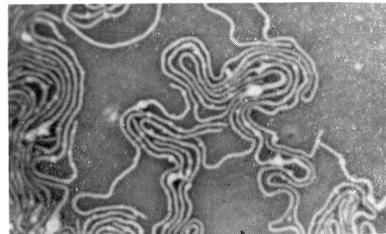
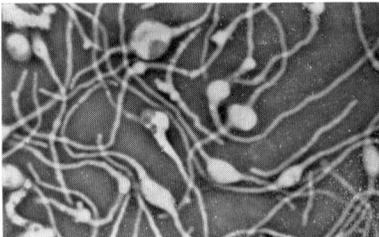
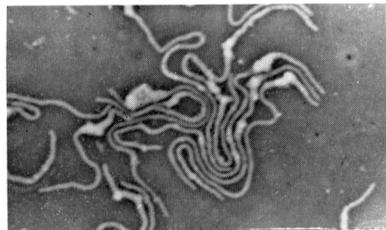
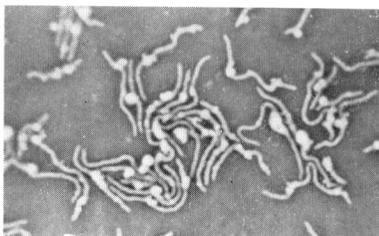
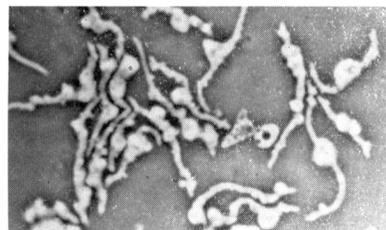
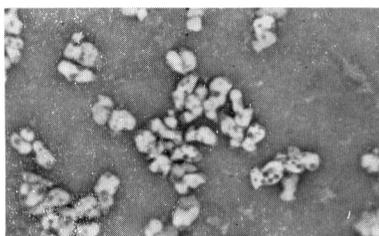
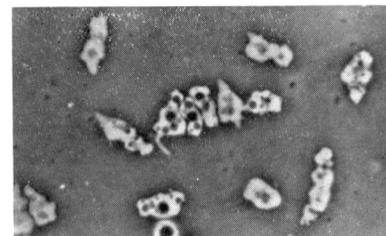
Photo. 7~10はMezlocillin処理による形態変化の像である。Mezlocillin  $0.05\mu\text{g/ml}$  (MIC濃度) 4時間処理後(Photo. 7)では、形成されたフィラメントの長さはABPC処理の場合よりさらに長くなり、またMICの4倍濃度である $0.2\mu\text{g/ml}$  4時間処理後でもかなりの長さのフィラメント形成がみられた。 $0.39\mu\text{g/ml}$  (MICの8倍) 4時間処理後(Photo. 9)ではフィラメントは短くなっているが、菌の周囲に多数の突起が認められ、細胞壁に損傷のあることを推測させるが、ABPCの場合と同じく溶菌像はほとんど認められなかった。 $0.78\mu\text{g/ml}$  (MICの16倍) 4時間処理後(Photo. 10)になってスフェロプラストの形を呈するようになるが、この濃度でもごく少数ではあるがフィラメント像もみられた。Mezlocillin処理後ではABPCに比して菌に及ぼす損傷が弱いことを示しているものと思われた。

### 考 按

*H. influenzae*の薬剤感受性を測定するにあたって、検査室において常用されているdisk diffusion methodでは判定を間違えることがあり<sup>2)~4)</sup>、とくにペニシリン系薬剤においては耐性菌でないにもかかわらず感受性テストの結果が(一)と報告されてくることも往々にしてみられるという。また我々が最小発育阻止濃度を測定する際に用いるagar dilution methodやtube dilution methodにおいてさえもその判定がclear-cutでないことは以前から問題にされ、指摘されていたのである<sup>4)~8)</sup>。

Phase-contrast micrograph of *H. influenzae* (TK 167)

Photo. 1 Control

Photo. 6 ABPC 18 hours  
6.25 µg/ml (8 MIC)Photo. 2 ABPC 4 hours  
0.2 µg/ml (1/2 MIC)Photo. 7 Mezlocillin 4 hours  
0.05 µg/ml (MIC)Photo. 3 ABPC 18 hours  
0.2 µg/ml (1/2 MIC)Photo. 8 Mezlocillin 4 hours  
0.2 µg/ml (4 MIC)Photo. 4 ABPC 4 hours  
0.39 µg/ml (MIC)Photo. 9 Mezlocillin 4 hours  
0.39 µg/ml (8 MIC)Photo. 5 ABPC 4 hours  
6.25 µg/ml (8 MIC)Photo. 10 Mezlocillin 4 hours  
0.78 µg/ml (16 MIC)

それは感受性測定条件によって結果が著しく影響されるというこの菌特有の性状に大きな原因があり、具体的には使用培地の問題とさらに重要なものとして接種菌量の問題が挙げられていた。KHAN ら<sup>4)</sup>は Fildes enrichment 添加 Brain heart infusion broth の茶褐色が end point の読みに影響すると指摘している。一方、MARKS ら<sup>6)</sup>は本菌の感受性を各種の培地において接種菌量と測定方法を変えて検討しているが、培地に関しては ABPC や CP では Fildes と Levinthal's media が最も信頼できると述べている。我々は *H. influenzae* には HI broth を基礎培地とし、5% の割合に Fildes enrichment あるいは消化馬血液 (松本氏変法<sup>9)</sup>) を加えて使用しているが、本菌治療にサルファ剤を用いることの少ない今日ではこの培地が増菌にも感受性測定にも適していると思われる。さて接種菌量の問題についてであるが、MCLINN ら<sup>4)</sup>は、ペニシリン系薬剤においては菌量の影響が大きく、 $10^5$  個接種では  $10^2$  個接種より 3~4 管程度 MIC が上昇し、とくに agar dilution method で接種菌量が多い場合には end point が肉眼的に不明瞭であるので minimal partial inhibitory concentration を決めるのが現実的と述べている。この接種菌量が多い場合における end point 決定の困難性については THORNSBERRY ら<sup>7)</sup>、EMERSON ら<sup>8)</sup> および MARKS ら<sup>6)</sup> もほぼ同様の観察をしており、菌量が多い場合には MIC は飛躍的に増大するとしている。この接種菌量の影響の原因について BOTTONE ら<sup>10)</sup> はペニシリン系およびセファロスポリン系薬剤のように細菌の細胞壁に作用する薬剤では、MIC より高濃度では大きく膨隆したスフェロプラストが形成され、これが MIC の読みを誤らせるものであるとしている。またこのスフェロプラストはチョコレート培地や PPLO 培地に subculture することにより元の定形的な菌に戻り得ることを観察しており、我々もこれを確認しているが、これらについて次の編で述べる。これらの報告で示された点を考慮し、本菌に対するペニシリン系およびセファロスポリン系薬剤の MIC を測定する際には、agar dilution method では  $10^5 \sim 10^6$ /ml 程度の菌液により、また broth dilution method の場合には  $10^2 \sim 10^4$ /ml 程度に調整した small inoculum により決定することが妥当と結論されよう。欧米ではかなり以前からこの点が問題視されてきたのであるが、本邦においても今後は本菌の薬剤感受性を測定する際は使用培地と接種菌量を統一する必要があると思われる。

臨床分離の *H. influenzae* の薬剤感受性については欧米では数多くの報告<sup>4)~6), 8), 9), 11)~13)</sup> (数編を引用するとどめた) がみられ、また本邦においてもいくつかの報告<sup>14)~16)</sup>がみられるが、欧米と本邦での本質的な相違は、

欧米においては  $\beta$ -lactamase 産生性の ABPC 耐性菌が増加しているのに対し、本邦では耐性菌がみられない点にある。今度我々も収集した臨床分離株の中に ABPC 耐性菌を 1 株見出したのであるが、この菌については別に述べるので、ここでは触れないこととした。さて、この 1 株を除いた ABPC 感性の残り 75 株における ABPC、PCG、SBPC および CBPC の MIC 分布は他家の報告とほぼ同様のものと思われたが、最近開発された Piperacillin および Mezlocillin についてみると、MIC はいずれも 2~4 管程度良好であり、また Apalcillin は全株を測定しなかったため表に示さなかったが、測定した菌株においてはこれらの新しいペニシリン系薬剤とほぼ同程度の抗菌力を有していると思われた。

一方、その作用を形態変化と増殖曲線からみると、今回の結果からは、従来使用されて来た ABPC の作用が最も強く、最近開発された Mezlocillin、Piperacillin および Apalcillin ではやや劣るように思われた。しかもいずれのペニシリン系薬剤も非常に長いフィラメントを形成し、かつその殺菌力は MIC の 16 倍濃度でもそれほど強くはなかった。Ticarcillin が CBPC の 6 位部位の phenyl 基を 3-thienyl 基に置換したものであるのを別にすれば、最近開発されたペニシリン系薬剤は ABPC の amino 基の側鎖を変えていったものであり、従って ABPC や CBPC と同じく細胞壁合成阻害を主な作用とすると思われるが、これらの薬剤を MIC よりもはるかに高濃度に作用させても、*H. influenzae* においては大きく膨隆したスフェロプラストを形成するだけで、溶菌してゆく像がほとんどみられなかった。ROBERTS ら<sup>19)</sup>によれば、この *H. influenzae* のスフェロプラスト (彼らはこれを L form と呼ぶ) は他の菌のスフェロプラストと比較すると、低浸透圧にも抵抗性が強く、従って ABPC を高濃度に作用させた液体培地においても、溶菌しないスフェロプラストのために肉眼的混濁が消失しない現象<sup>10), 19)</sup>が認められると報告している。さらに、薬剤を除くことにより元の bacillary form に戻りうる<sup>10), 20)</sup>ことが指摘されているが、その詳細は明らかにはされていない。我々は位相差顕微鏡下にその過程をとらえ、また電子顕微鏡下にその微細構造を観察し得たので、その成績については後編で述べたい。いずれにしても形態変化、殺菌力の面からみる限り、これらペニシリン系薬剤間には本質的な差はなく、殺菌作用は強くはないと推測される。従ってこれらのペニシリン系薬剤による *H. influenzae* 感染症の治療に際して、時に臨床経過の遷延、再発が起こるのは容易に理解されるところであろう。また今回我々が *H. influenzae* で観察したフィラメント形成の薬剤濃度の幅の違いが抗生剤の殺菌力の強弱

を反映するというこの現象は以前紺野ら<sup>21)</sup>がセファロスポリン系薬剤の大腸菌に対する作用の観察においてすでに述べてきたことと同様である。そのためペニシリン系薬剤の臨床使用に際しては、病巣内への移行が優れ、かつ高濃度に持続するものでなければ臨床上の有効性を期待することは無理なように思われた。また今回測定した CFT はセファロスポリン系薬剤としては本菌に対する抗菌力は良いので臨床効果への期待に関する報告<sup>18,22,23)</sup>もあり、また我々の測定した CFT の MIC も他家の報告における従来の経口セファロスポリン系薬剤の MIC よりやや良好であったが、セファロスポリン系薬剤がペニシリン系薬剤と同じく細胞壁合成阻害の作用であり、その MIC はペニシリン系薬剤よりかなり劣ることから考えて、ペニシリン系薬剤に勝る効果を期待できるものではないであろう。

一方、CP および KM は蛋白合成阻害剤としての作用を有し、CP は bacteriostatic なものと考えられていたのであるが、*H. influenzae* に対する作用は bactericidal なものであり、MIC の 16 倍濃度では我々の予想外の極めて強力な殺菌力を示した。CP およびアミノ配糖体系薬剤の *H. influenzae* に対する殺菌作用を経時的に調べた報告はほとんどなく、TURK<sup>24)</sup> が CP と ABPC を比較した data があるだけであったが、そこでも CP は ABPC より優れると結論されている。TURK および今回の我々の観察により、*in vitro* においては CP および KM がペニシリン系薬剤に比し、殺菌力において勝ることが明らかになった訳であり、従来我々臨床医が漠然と ABPC は bactericidal なものであり、*H. influenzae* 感染症においては第 1 選択の抗菌薬であるとしてきた評価について再検討を加える必要があると考えられた。しかし臨床使用に際しては CP および KM では次の点が問題となろう。すなわち第 1 にはこれらの抗生剤はペニシリン系薬剤に比して MIC が高い点。第 2 には今回の 76 株中 1 株に認められた CP 耐性菌は、すでに KLINGEREN<sup>25)</sup> が plasmid による耐性伝達を証明しており、今後この菌の増加の可能性を考慮する必要がある点。第 3 には以前からこれらの抗生剤の使用を制限する要因であった造血障害や聴器毒性等の重篤な副作用の点である。従って殺菌力が優れているからといって直ちに *H. influenzae* 感染症全例に使用できる訳ではなく、以下 GM も含む他のアミノ配糖系薬剤についても検討し、臨床においての merit を評価すべきであろうと考えられる。

#### 要 約

1977 年 1 月から 12 月までに帝京大学付属病院において分離された *H. influenzae* 76 株の感受性を測定し、

髄膜炎患者から分離された菌株について各種抗生剤の作用につき検討した。

1) 分離した 76 株について、ペニシリン系薬剤、CFT、CP、KM および GM に対する薬剤感受性を測定した。

2) 76 株の中に 1 株の ABPC 耐性菌と 1 株の CP 耐性菌が見い出された。

3) 最近開発されたペニシリン系薬剤の Piperacillin、Mezlocillin および Apalcillin は ABPC より MIC では 2~4 管程度優れていたが、菌の形態変化と殺菌効果をみると、その殺菌力は必ずしも ABPC より優れているとは考えられなかった。

4) CP および KM はペニシリン系薬剤に比してきわめて優れた殺菌作用を有していた。

以上、最近臨床から分離された *H. influenzae* に対する各種抗生剤の抗菌作用についての考察を行なった。

#### 文 献

- 1) 斎藤洪太, 柳瀬義男, 生方公子, 紺野昌俊: *Haemophilus influenzae* 感染症治療におけるペニシリン系抗生物質の意義について, 第 1 編, Pulmonary cyst を基礎とし, 本菌による膿胸を合併した 1 症例のペニシリン系抗生物質による治療経過とその考察. *Chemotherapy* 26(4): 498~506, 1968
- 2) WEHRLE, P. F.; A. W. MATHIS & J. M. LEDDOM: The critically ill child; management of acute bacterial meningitis. *Pediatrics* 44: 991~998, 1968
- 3) YOW, M. D.: Ampicillin in the treatment of meningitis due to *Haemophilus influenzae*; an appraisal after 6 year experience. *J. Pediatr.* 74: 848~852, 1969
- 4) MCLINN, S. E.; J. D. NELSON & K. C. HALTALIN: Antimicrobial susceptibility of *Hemophilus influenzae*. *Pediatrics* 45: 827~838, 1970
- 5) KHAN, W.; S. ROSS & E. A. ZAREMBA: Comparative inhibition of *Haemophilus influenzae* by eight antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* =1966: 393~396, 1967
- 6) MARKS, M. I. & G. WEINMASTER: Influence of media and inocula on the *in vitro* susceptibility of *Haemophilus influenzae* to Co-Trimoxazole, ampicillin, penicillin and chloramphenicol. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8: 657~663, 1975
- 7) THORNSBERRY, C. & L. A. KIRVEN: Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6: 620~624, 1974
- 8) EMERSON, B. B.; A. L. SMITH, A. L. HARDING & D. H. SMITH: *Hemophilus influenzae* type B susceptibility to 17 antibiotics. *J. Pediatr.* 86: 617~620, 1975

- 9) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄: ヘモフィルス (百日咳菌を含む) の同定方法。モダンメディア 23: 195~202, 1977
- 10) BOTSTONE, E. J.; Z. BRANDMAN & S. S. SCHNEIDERSON: Spheroplast of *Haemophilus influenzae* induced by cell wall-active antibiotics and their effect upon the interpretation of susceptibility tests. Antimicrob. Agents & Chemoth. 9: 327~333, 1976
- 11) SELL, S. H. W.: *In vitro* sensitivity studies of *Haemophilus influenzae*-typable and non-typable strains. Pediatrics 39: 214~219, 1967
- 12) THORNSBERRY, C.; C. N. BAKER, L. A. KIRVEN & J. M. SWENSON: Susceptibility of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* to seven penicillins. Antimicrob. Agents & Chemoth. 9: 70~73, 1976
- 13) BROTHERTON, T.; T. LEES & R. D. FEIGN: Susceptibility of *Haemophilus influenzae* type b to cefatrizine, ampicillin, and chloramphenicol. Antimicrob. Agents & Chemoth. 9: 322~324, 1976
- 14) 小栗豊子, 小酒井望: 各種臨床材料から検出された *Haemophilus* 属の分類および抗生物質感受性。Jap. J. Antibiotics 22: 299~302, 1969
- 15) 荒井澄夫, 松本慶蔵, 横山紘一, 西岡きよ, 中村隆: インフルエンザ菌の臨床細菌学—抗生物質感受性試験と Spheroplast 化—。Chemotherapy 19: 199~203, 1971
- 16) 松本慶蔵: インフルエンザ菌慢性呼吸器感染症の基礎的臨床的研究。感染症誌 48: 117~125, 1974
- 17) 小酒井望, 小栗豊子: *Haemophilus* 属の抗生物質感受性とその推移。Jap. J. Antibiotics 29: 159~166, 1976
- 18) 渡辺貴和雄, 宇塚良夫, 野口行雄, 今岡 誠, 鈴木 寛, 松本慶蔵: *Haemophilus influenzae* の抗生物質感受性。Chemotherapy 25: 519~520, 1977
- 19) ROBERTS, D. E.; A. INGOLD, S. V. WANT & J. R. MAY: Osmotically stable L forms of *Haemophilus influenzae* and their significance in testing sensitivity to penicillins. J. Clin. Pathol. 27: 560~564, 1974
- 20) LAPINSKI, E. M. & E. D. FLAKAS: Induction of L forms of *Haemophilus influenzae* in culture and their demonstration in human bronchial secretions. J. Bact. 93: 1438~1445, 1967
- 21) 紺野昌俊, 生方公子, 藤井良知: ペニシリン, セファロスポリンC系薬剤による大腸菌のフィラメント形成並びにその臨床的意義について。第2篇, 基礎的検討。感染症誌 44: 72~85, 1970
- 22) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 今岡 誠, 中島康雄, 渡辺貴和雄, 荒井澄夫, 木村久男, 西岡きよ, 本田一陽: Cefatrizine に関する基礎的・臨床的研究—インフルエンザ菌およびインフルエンザ呼吸器感染症を中心に—。Chemotherapy 24: 1800~1807, 1976
- 23) ACTOR, P.; J. V. ÜRI, L. PHILLIPES, C. S. SACHS, J. R. GUARINO, I. ZAJOE, D. A. BERGES, G. L. DUNN, J. R. E. HOOVER & J. A. WEISBACH: Laboratory studies with cefatrizine (SK & F 60771), a new broad-spectrum orally-active cephalosporin. J. Antibiotics 28: 594~601, 1975
- 24) TURK, D. C.: A comparison of chloramphenicol and ampicillin as bactericidal agents for *Haemophilus influenzae* type B. J. Med. Microbiol. 10: 127~131, 1977
- 25) KLINGERENE, B.; J. D. A. EMBDEN & M. DESSENS-KROON: Plasmid-mediated chloramphenicol resistance in *Haemophilus influenzae*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11: 383~387, 1977

THE SIGNIFICANCE OF PENICILLINS IN THE TREATMENT  
OF *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* INFECTION. PART 2

Fundamental Studies on the Antibacterial Actions of Various Antibiotics  
against *Haemophilus influenzae* Isolated from Clinical Specimens

YOSHIO YANASE, YOKO TAKAHASHI, KIMIKO UBUKATA  
and MASATOSHI KONNO

Department of Pediatrics, School of Medicine, Teikyo University

The sensitivity to various antibiotics of 76 strains of *H. influenzae*, isolated from clinical specimens in the Hospital of Teikyo University, was examined by the twofold agar-dilution method.

Furthermore, bactericidal effects of various antibiotics against TK167 type b strain, isolated from cerebrospinal fluid of a child with meningitis, were studied.

- 1) Seven penicillins, cefatrizine, chloramphenicol, kanamycin and gentamicin were tested for sensitivity against 76 strains of *H. influenzae*.
- 2) One ampicillin-resistant strain and one chloramphenicol-resistant strain were found out of the 76 tested strains.
- 3) New semi-synthetic penicillins, such as piperacillin, mezlocillin and apalcillin (PC-904) were two- to four- fold superior in MICs against *H. influenzae* to ampicillin. But, bactericidal effects of these new penicillins were weaker than that of ampicillin.
- 4) Chloramphenicol and kanamycin exhibited stronger bactericidal action against TK167 strain than that of penicillins.