

耳鼻咽喉科領域の病巣，とくに副鼻腔における無芽胞偏性嫌気性菌についての検討

栗山一夫・馬場広太郎・奥沢裕二・古内一郎

独協医科大学耳鼻咽喉科学教室

(昭和53年12月19日受付)

1977年6月から同年12月までの6カ月間に，独協医科大学耳鼻咽喉科において細菌検索を行った635例について，無芽胞偏性嫌気性菌の検出頻度とその抗微生物薬感受性を検討した。

無芽胞偏性嫌気性菌の検出頻度は635例中123例(19.4%)で，症例数の多い慢性副鼻腔炎と慢性化膿性中耳炎ではそれぞれ28.6, 55%であった。また主要分離菌種は *Bacteroides fragilis*, *Peptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp. であり，*Bacteroides fragilis* は各疾患とももっとも高頻度に分離され，馬場(1970)の成績に比較して *Bacteroides* sp. の分離頻度の増大がみとめられた。

一方，上記検出嫌気性諸菌種の諸抗微生物薬に対する感受性は全般的にみて，Lincomycin, Minocycline, Doxycycline および Thiamphenicol でとくに良好であったが，これら抗微生物薬はときに重篤な副作用をみるがあるので，今後増加傾向の予測される嫌気性菌感染症の化学療法に際しては副作用についての配慮が必要と考える。

緒言

最近感染症原因菌の変遷や多様化による化学療法上の困惑が話題となっている。

すなわち，いわゆる Opportunistic infection というこれまでは病原性などほとんど問題にされなかった微生物による感染症もその1つである。

また従来は原因菌不明の病巣であるとか，あるいは無菌性膿瘍であるとかいわれていたものが，実は偏性嫌気性菌を原因菌とするものであったということが解明されるなど病原菌に対する概念の拡大や，原因菌検出方法の進歩によって感染症原因菌の範疇が大幅にひろげられつつある。

私どもは細菌の検索を行った症例における偏性嫌気性菌(とくに無芽胞菌)の検出率と抗微生物薬に対する感受性ならびに同菌種が原因菌と推定された症例について検討するとともに，同菌種に対してすぐれた抗菌力を有する薬剤の副作用について考察し，抗嫌気性菌薬剤の臨床上的有用性を検討した。

方法

1) 対象症例

1977年6月6日から同年12月8日までの約6カ月間に，独協医科大学耳鼻咽喉科を受診した外来および入院患者のうち，病巣から細菌の分離を行った635例について検討した。

対象疾患の内訳は，慢性副鼻腔炎370例(手術例14例)慢性化膿性中耳炎257例(手術例7例)，扁桃周囲膿瘍8

例(全例切開排膿)である。なお性別および年齢は考慮に入れなかった。

2) 検体採取時期および方法

採取前48時間以内は何らの与薬も行われていないのを確認のうえ検体採取を行った。

検体の採取は，耳漏については Ethylene Oxide Gas 滅菌による毛細管ピペットまたは綿棒により行い，上顎洞からの膿汁の採取は SCHMIDT 上顎洞探膿針によった。また扁桃周囲膿瘍からはアレルギー減感作用1.0ml blue syringe を用いて穿刺採膿した。

採取した検体は5秒以内にケンキポーター(クリニカルサプライ製)に密封後4°Cに保存し，4時間以内に，検体採取当日作製した GAM 寒天培地(ニッスイ)および GAM 半流動高層培地(ニッスイ)に接種し，Gas Pak 150 Large Anaerobic System "BBL" により37°C 24~48時間培養を行った。

3) 使用培地

上述の GAM 寒天および GAM 半流動培地のほかプレインハートインフュージョン寒天培地(栄研)を用いた。

4) 無芽胞偏性嫌気性菌(以下，嫌気性菌)

検出菌が嫌気性菌であることの同定およびその後の分類は主として鈴木ら¹⁾の方法に準拠し，一部 COWAN の記述²⁾をも参照して行った。

しかし「種」までの分類同定は *Bacteroides* 以外は至難なので，その他の検出嫌気性菌については簡易同定法により「属」の段階にとどめた。

Table 4 Susceptibility to CEZ

Diagnosis	Isolated anaerobe	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100	
Chronic sinusitis	<i>B. fragilis</i>	51		1		3	7	14	6	2	7	11	
	<i>Peptococcus</i> sp.	23	2	1	5	7	4	2		1	1		
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	19	6	7	3	1	2						
Chronic otitis	<i>B. fragilis</i>	12				1	3	4			1	2	1
	<i>Peptococcus</i> sp.	2	1		1								
Peritonsillar abscess	<i>B. fragilis</i>	3							1				2

Table 5 Susceptibility to EM

Diagnosis	Isolated anaerobe	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
Chronic sinusitis	<i>B. fragilis</i>	51	5	17	8	2	4	8	3	2		2
	<i>Peptococcus</i> sp.	23	6	7		3	2	2	1	2		
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	19	8	8	1	1					1	
Chronic otitis	<i>B. fragilis</i>	12	3	5		1	2					1
	<i>Peptococcus</i> sp.	2	1		1							
Peritonsillar abscess	<i>B. fragilis</i>	3		1		1	1					

Table 6 Susceptibility to LCM

Diagnosis	Isolated anaerobes	No. of Strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
Chronic sinusitis	<i>B. fragilis</i>	51	27	14	6	3		1				
	<i>Peptococcus</i> sp.	23	3	3	4	7	3		1	1		1
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	19	2	8	4	2	1					2
	untypable	13										
Chronic otitis	<i>B. fragilis</i>	12	5	3	1	2	1					
	<i>Peptococcus</i> sp.	2		1			1					
Peritonsillar abscess	<i>B. fragilis</i>	3	2	1								

Peptostreptococcus sp. は *Peptococcus* sp. にくらべて感受性値のばらつきが少なく、50 $\mu\text{g/ml}$ の1株を除いて高い感受性を示した (Table 5)。

d) LCM; 慢性副鼻腔炎分離 *B. fragilis* に対して強い抗菌力が認められた。すなわち ≤ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ に半数以上の27株が集中し、次いで0.39 $\mu\text{g/ml}$ に14株、0.78 $\mu\text{g/ml}$ に6株が分布し、約92%の菌株がLCMに対して高い感受性を示した。

Peptococcus sp. と *Peptostreptococcus* sp. については、前者は1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、後者は0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークがみられ、今回の成績ではLCMは *Peptococcus* sp.

よりも *Peptostreptococcus* sp. に対して抗菌力で若干すぐれているようであった (Table 6)。

e) MINO と DOTC; MINO は *B. fragilis* と *Peptococcus* sp. では0.39 $\mu\text{g/ml}$ と0.78 $\mu\text{g/ml}$ にはほぼ同数の菌株が分布したが、*Peptostreptococcus* sp. においては0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークがみられた。

一方、DOTCでは1.56 $\mu\text{g/ml}$ のMICを示す株がいずれの菌種においても最も多く認められた。

このことは、どの被検菌についてもMINOが *in vitro* ではDOTCよりもMICで1~2段階高い抗菌力をもつことを表わしている (Table 7, 8)。

Table 7 Susceptibility to MINO

Diagnosis	Isolated anaerobe	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
Chronic sinusitis	<i>B. fragilis</i>	51	8	16	17	6	1	1				2
	<i>Peptococcus</i> sp.	23	5	6	7	2			1	1		1
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	19	4	10	3			1				1
Chronic otitis	<i>B. fragilis</i>	12	3	4	4		1					
	<i>Peptococcus</i> sp.	2	1		1							
Peritonsillar abscess	<i>B. fragilis</i>	3		2			1					

Table 8 Susceptibility to DOTC

Diagnosis	Isolated anaerobe	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100	
Chronic sinusitis	<i>B. fragilis</i>	51	2	3	7	21	9					2	7
	<i>Peptococcus</i> sp.	23	1	2	6	8	1	2				1	2
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	19			3	6	2		2	2	1	1	3
Chronic otitis	<i>B. fragilis</i>	12	2	2	3	3	2						
	<i>Peptococcus</i> sp.	2			1		1						
Peritonsillar abscess	<i>B. fragilis</i>	3	1		2								

Table 9 Susceptibility to TP

Diagnosis	Isolated anaerobe	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
Chronic sinusitis	<i>B. fragilis</i>	51	19	15	8	2	3	1		2	1	
	<i>Peptococcus</i> sp.	23	7	6	5	1	2		1	1		
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	19	5	7	3	2				1		1
Chronic otitis	<i>B. fragilis</i>	12	4	3	1	2		1				1
	<i>Peptococcus</i> sp.	2	1		1							
Peritonsillar abscess	<i>B. fragilis</i>	3	1		1		1					

f) TP; 被検菌株 110 株中 87 株, すなわち 79% が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示し, 今回検討対象とした菌株に対しては, 供試薬剤中 LCM とならんで *in vitro* では最もすぐれた抗菌力が認められた (Table 9).

3) 代表症例の検討

偏性嫌気性菌を原因菌とする症例は慢性化膿性中耳炎で 3 例, 扁桃周囲膿瘍で 2 例認められたが, 慢性副鼻腔炎では同菌による単独感受症と判断し得る症例には遭遇しなかった。

症例 1 Y. F., 26 歳, 女, 慢性化膿性中耳炎。

初診時耳漏から coagulase 陽性ブドウ球菌を検出した。CEX に感受性を認めたので, 局所療法とともに CEX

1,000 mg/day の内服投与を行い, いったんは耳漏の停止をみたが, 約 10 日後ふたたび耳漏の再現に加えて, 耳痛, 発熱 (38°C 前後), 悪心などを訴えたため, レントゲン所見その他から判断して手術を行ったところ, 乳突洞から *B. fragilis* の大量単独検出をみた。そこでふたたび嫌気培養による感受性検査 (ディスク法) を行い, 高度感受性の認められた薬剤の中から, 患者の全身状態や便秘症であることを考えあわせて DOTC 200 mg/day の内服投与を 5 日間行った結果, 症状の好転をみた。

症例 2 Y. H., 35 歳, 女, 扁桃周囲膿瘍。

激烈な咽頭痛を訴えて受診。初診時には右扁桃周囲の炎症は著明であったが, 膿瘍の形成は認められなかった

ので CEX 1,000 mg/day の内服投与を行った。しかし炎症症状の軽快はみられず、3日後には膿瘍を形成し、開口困難となったので、穿刺膿汁の感受性検査(好気的および嫌氣的)を行うとともに、ただちに切開排膿を行い、LCM 600 mg/day の筋注を試みたところ、翌日から解熱、咽頭痛の軽減など症状の好転をみた。なお48時間後の嫌気培養から *B. fragilis* の検出が認められた。

考 察

1) 副鼻腔からの嫌気性菌検出率の検討

副鼻腔から検出された嫌気性菌は106株であって、検出細菌総数に対する比率が28.6%であったことは既にTable 1で示したが、1970年の馬場の報告⁹⁾をみると、208例中43例(20.7%)と記されているので嫌気性菌検出率の漸増が推測できる。

ところでこれを菌種別に比較検討してみると、*Peptococcus* sp. については、私どもが106株中23株(21.7%)であったのに馬場の検出率は64株中24株(37.5%)とかなりのひらきがみられる。

つぎに *Peptostreptococcus* sp. では私どもが106株中19株(17.9%)にとどまったのに、馬場のそれは64株中27株(42.2%)の高率で検出されている。

しかし *B. fragilis* については、私どもが48.1%の検出率をみたのに対し、馬場の検出率は6.3%であり、*Bacteroides* sp. の同定不能株を含めても10.9%の低率であったという。

こうしてみると、馬場の成績ではグラム陽性球菌が高率に検出され、グラム陰性桿菌である *Bacteroides* sp. は低い検出率であったのに、私どもではまったく逆の pattern を示す成績が得られた。

このように検出率の逆転がみられた原因としてはいくつかの要素があげられると思うが、馬場教授が詳細に検討した1970年頃から約7年を経過した1977年までの間の一般臨床医によるグラム陽性球菌用抗菌剤の繁用が最大の要因と考えられる。

すなわちグラム陽性の偏性嫌気性菌に対しては、抗グラム陽性球菌用薬剤は現在なおかなりの抗菌性が認められ、*Bacteroides* sp. についてはTPなど2,3の薬剤を著いて、ほとんどみるべき抗菌力を示さないことが原因菌の変遷につながっているものと思われる。

2) *in vitro* 抗菌力と *in vivo* における有用性、とくに副作用についての検討

広く知られていることではあるが、*in vitro* の抗菌力(とくにディスク法)だけを指標として抗菌薬を臨床に应用することについては慎重な配慮が必要である。

すなわち *in vitro* の感受性測定法だけをとりあげても、ディスク法と希釈法とでは、前者は後者にくら

べて数倍耐性に傾いたMIC値を示すといわれており、事実ディスク法で耐性を示した薬剤をたまたま臨床に应用した場合、予期しない効果が得られることがしばしば経験される。

また菌感受性と臨床効果との不一致については小沢⁹⁾が述べているように、*in vitro* で抗菌作用が良好であっても、生体内では代謝による抗菌活性の失活や、血清タンパクとの結合による抗菌力の減弱が認められること、

また逆に *in vitro* において抗菌作用が弱くても、生体内代謝による代謝産物がもとの薬剤よりすぐれた抗菌活性を示すことも充分考えられるところである。

抗菌剤の临床上の有用性はすぐれた抗菌力と、それと一致した臨床効果によって規定されるが、最も配慮を必要とするのは副作用である。

そこで今回検出された嫌気性菌に対して、*in vitro* ですぐれた抗菌力の認められた薬剤の副作用について検討してみた。

EMは抗菌活性では供試薬剤中第4位であった。その副作用は erythromycin estolate にみられる肝障害のほかは、まれに erythromycin lactobionate 静注の際の静脈炎などがあげられるが、とくに重篤なものはみられないという⁹⁾。

LCMの嫌気性菌に対する抗菌力は著しいものがあり、今回の成績ではとくに *B. fragilis* では検出株の半数以上が $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ のMIC値を示した。

しかし近年本剤による重篤な偽膜性大腸炎の報告がみられるようになってきている^{9),10)}。

稲松ら⁹⁾の経験では、高齢者で、貧血や便秘症を有する患者において上記疾患がみられたとしており、LCM使用にあたっては年令とともに、このような症状保有者に対しては充分留意して投与する必要があるものと思われる。

MINOとDOTCとを比較検討してみると、*in vitro* においては明らかにMINOの優位が認められた。しかし水谷ら¹⁰⁾がこれら2剤を比較検討した臨床報告によれば、内服投与ではMINOとDOTCの間には有効率において有意差は認められなかったが、MINOでは、DOTCとの共通の消化器症状群のほかに特有の「めまい」症状の出現がみられたという。

MINOの「めまい」についてはKORNGUTHら¹¹⁾によれば、MINOはcetocycline (Abbott Laboratoriesとだけ記載されており、わが国では未発売の tetracycline と思われる)とともに、最も脂質可溶性の高い tetracycline であることから、その discussion の中で、"The lipid solubility of minocycline has been associated with greater penetration into the brain and sur-

rounding fluids than any other tetracyclines.”と記述されているが、彼らはその実験成績から“*This finding may explain the high frequency of vestibular effects produced by this drug. MÉNIÈRE's disease is now believed to be related to fluid shifts in the semi-circular canals and can be provoked by osmotically active agents.*”と記述し、その特有の「めまい」症状の発現機作の解明を示唆している。

むしろこの文献だけから、両薬剤の優劣を論ずるのははなはだ早計であるといえる。

最後に TP であるが、今回使用した薬剤の中では検出全菌種に対して最も強い抗菌力が認められた。TP は周知のように chloramphenicol (CP) の NO₂-基が CH₃SO₂-基で置換された合成化学療法剤である。

CP による血液障害、ことに汎血球減少症は広く知られているところであり、予後もきわめて不良である。

一方、TP は CP の合成同検体でありながら、CP にくらべて汎血球減少症例は少なく、しかも大久保¹²⁾や岡本¹³⁾がこの両薬剤の副作用についての見解を発表した段階においては、すくなくとも TP による死亡例は認められていない。

YUNIS ら¹⁴⁾も CP にくらべて TP の安全性をあげており、これは CP の NO₂-基と TP の CH₃SO₂-基の相異にもとづくものではないかと推測している。

しかし、やや古い文献ではあるが、JIJI ら¹⁵⁾は sulfamoyl analogue による骨髄毒性は CP 以上のものがあると述べ、また最近 野村¹⁶⁾は、文献的考察からではあるが、CP についてさえも、汎血球減少症を特徴とする再生不良性貧血との因果関係を肯定する結果は現在のところ出ていないと記している。

CP と TP については発表年度の差はあるものの、研究者の間に見解の不一致がみられているが、このような薬剤については、さらに長期間の観察とともに多角的な検討による結論づけをまたねばならない。

本論文の要旨は第 26 回日本化学療法学会総会において発表した。

文 献

1) 鈴木祥一郎, 上野一恵: 嫌気性菌 (第 2 版), 5~12 頁, 医学書院, 1974

- 2) COWAN, S. T.: Identification of medical bacteria. 2nd Ed., Cambridge University Press, 1974
- 3) 渡辺邦友: 嫌気性菌の薬剤感受性試験の標準化について。第 1 報。MIC に影響する因子。Chemotherapy 22 : 1459~1465, 1974
- 4) 馬場駿吉: 慢性副鼻腔炎における嫌気性菌に関する臨床的ならびに実験的研究。名市大医誌 20 : 800~852, 1970
- 5) 金沢 裕: 臨床的感受性検査法: とくにディスク法。Chemotherapy 18 : 259~276, 1970
- 6) 小沢 敦, 坂崎利一, 玉熊正悦, 波岡茂郎, 松本文夫編: 臨床細菌学(講義篇), 生体防衛反応と化学療法 (小沢敦), 222~231 頁, 講談社, 1977
- 7) 副島林造: 抗生物質の副作用—最近の問題点—。臨床医 3 : 980~983, 1977
- 8) DAVIS, J. S.: Severe colitis following lincomycin and clindamycin therapy. Amer. J. Gastroent. 62 : 16~23, 1974
- 9) 稻松孝思, 島田 馨: リンコマイシンによると思われる偽膜性大腸炎の 4 例。Chemotherapy 24 : 519~522, 1976
- 10) 水谷 明, 高木健三, 岩倉 盈, 伊藤和彦: 二重盲検法による化学療法剤の臨床評価。doxycycline と minocycline の呼吸器感染症に対する臨床効果の比較検討。Chemotherapy 21 : 1221~1234, 1973
- 11) KORNGUTH, M. L. & C. M. KUNIN: Minocycline-induced loss of potassium from erythrocytes: Identification of a family with an augmented response. J. Infect. Dis. 138 : 455~462, 1978
- 12) 大久保晃: 日本における薬物の血液障害。臨床血液 15 : 230~236, 1973
- 13) 岡本纓子: (教育講演) 化学療法剤の副作用。Chemotherapy 24 : 1529~1530, 1976
- 14) YUNIS, A. A.; D. R. MANYAN & G. K. ARIMURA: Comparative metabolic effects of chloramphenicol and thiamphenicol in mammalian cells. Postgrad. Med. J. 50 : 60~65, 1974
- 15) JIJI, R. M.; E. J. GANGAROSA & F. DE LA MACORRA: Chloramphenicol and its sulfamoyl analogue. Arch. Int. Med. 111 : 116~128, 1963
- 16) 野村武夫: 再生不良性貧血の成因, (注目の疾患・問題の領域), 病因・病態・診断・治療—その新しき展開, 472~473 頁, 日本臨床社, 1978

STUDIES ON ANAEROBIC INFECTION IN OTOLARYNGOLOGICAL REGION

KAZUO KURIYAMA, KOHTARO BABA, KOHJI OKUSAWA
and ICHIRO FURUUCHI

Department of Oto-laryngology, Dokkyo Medical College,
Tochigi Prefecture

1) During 6 months from 6 June to 8 December 1977, 123 strains of anaerobes were obtained from 635 specimens of out- and in-patients with chronic sinusitis (C. S.), chronic otitis (C. O.) and peritonsillar abscess (P. A.).

Isolated numbers of anaerobes from each lesion were as follows: *Bacteroides fragilis* (51 strains in C. S., 12 strains in C. O.), *Peptococcus* sp. (23 strains in C. S., 2 strains in C. O.) and *Peptostreptococcus* sp. (19 strains in C. S.). In the lesion of C. O., *Peptostreptococcus* sp. was not detected, and only 3 strains of *B. fragilis* were detected in P. A.

2) Susceptibility of anaerobes to 7 drugs (ampicillin, cefazolin, erythromycin, lincomycin, minocycline, doxycycline and thiamphenicol) was examined in these studies.

a) Most strains of *B. fragilis* were resistant to ampicillin (ABPC) and cefazolin (CEZ), and they showed moderate sensitivity to erythromycin (EM) and doxycycline (DOTC). They were, however, highly sensitive to lincomycin (LCM), thiamphenicol (TP) and minocycline (MINO).

b) It was TP that showed the highest antimicrobial activity against *Peptococcus* sp., and the activity of other drugs (MINO, LCM, LCM, EM, DOTC, CEZ and ABPC) was sensitive in order.

c) The antimicrobial activity of EM was far much sensitive against *Peptostreptococcus* sp. among 7 drugs.

Besides, MINO, LCM and CEZ showed considerable activity succeeding EM.

3) In these studies, noteworthy facts were observed that clinical availability did not always parallel with antimicrobial activity *in vitro*, and respectably side effects of some drugs had been alarmed by several reporters in these few years.

On the side effect of LCM, pseudo-membranous colitis was reported, and severe or rarely fatal accident is probable to develop.

TP produces less aplastic anemia as a side effect than chloramphenicol, but not a few cases concerning reversible blood troubles have been reported.

The most respectable side effect of MINO is "dizziness".

KORNGUTH *et al.* reported that the high lipid solubility of minocycline has been associated with greater penetration into the brain and surrounding fluids than any other tetracyclines.