

本邦における Ampicillin 耐性インフルエンザ菌感染症の現況

—全国 12 施設における共同研究—

ABPC 耐性インフルエンザ菌感染症研究会

世話人：三橋 進・松本慶蔵

松本慶蔵*・宍戸春美

長崎大学熱帯医学研究所内科

三橋 進・井上 松久・中沢 久

群馬大学微生物学教室

中林武仁・長浜文雄

国立札幌病院呼吸器内科

西岡きよ・滝島 任

東北大学第一内科

上原すず子・中村 明・黒崎 知道

千葉大学小児科

小酒井 望・小栗 豊子

順天堂大学臨床病理学教室

山木健市・佐竹辰夫

名古屋大学第二内科

三木文雄・塩田憲三

大阪市立大学第一内科

西村 忠史

大阪医科大学小児科

副島 林造・二木 芳人・中浜 力

川崎医科大学呼吸器内科

桑原正雄・西本幸男

広島大学第二内科

原 耕平・山口 恵三・賀来 満夫

長崎大学第二内科

(*：論文執筆責任者)

(昭和 60 年 3 月 4 日受付)

本邦における ABPC 耐性インフルエンザ菌 (*H. influenzae*) 感染症の疫学的検討ならびに本菌の耐性機序の解明のため、全国 12 施設による共同研究を行なった。ABPC 耐性 *H. influenzae* は、 10^6 CFU/ml 接種 MIC で $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上または β -lactamase 産生の菌株とした。

本邦では、ABPC 耐性 *H. influenzae* は 1975 年に千葉、東京で最初に分離され、1976 年に仙台、その後 1979~1980 年にかけて爆発的に札幌、名古屋、大阪、岡山、広島、長崎へと拡大した。全国的に ABPC 耐性 *H. influenzae* の存在が確認され、その分離頻度は臨床分離 *H. influenzae* の

5.9~21% (平均 12.4%) であった。各地域ともに ABPC 耐性 *H. influenzae* は増加の傾向を示していた。

ABPC 耐性 *H. influenzae* に対する ABPC の MIC 分布のピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、最高 MIC 値は 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。 β -lactamase 活性測定値は 0.14~1.56 units (mean \pm SD = 0.65 \pm 0.36) で、 β -lactamase の type はすべて penicillinase type I (RICHMOND の TEM 型) であった。CP-ABPC 耐性菌は 4 株 (ABPC 耐性菌の 4.3%) を確認した。ABPC-TC 耐性 *H. influenzae* の大腸菌への接合実験では、6 株中 2 株に ABPC 耐性の伝達が認められた。TC 耐性は伝達されなかった。非伝達性の r 因子に加えて、伝達性の R 因子上にある ABPC 耐性の存在が証明された。

本邦における全国的な ABPC 耐性 *H. influenzae* 感染症の臨床疫学的研究は、本報告が最初であり、今後も各施設で研究を継続し、今後増加が懸念される非 β -lactamase 産生の ABPC 耐性 *H. influenzae* をも含めた ABPC 耐性 *H. influenzae* 感染症の拡大について更に監視を続けていきたいと考える。

Ampicillin (ABPC) 耐性インフルエンザ菌は、1970 年代の初めより、欧米で、その出現が報告され、その後、頻度的にも地域的にも増加しており、本邦での出現は必至と考えられていたが、1976 年、西岡ら¹⁾、生方ら²⁾の報告によって本邦での存在が初めて明らかにされた。以後、本邦での研究が行なわれるに従って、本菌感染症の増加傾向を懸念する意見が多数を占めるに至った。そこで、私共は、地域的な配慮のもとに、全国の主要な感染症、細菌学、化学療法などの研究施設のうち 12 施設が協力して、ABPC 耐性インフルエンザ菌感染症の研究ならびに本菌の本邦における疫学的検討に関する共同研究を実施するため、「ABPC 耐性インフルエンザ菌感染症研究会」を組織し、1980 年から 3 年間にわたり、3 回の研究会を開催するなど、検討を重ねてきた。

この結果、本邦の ABPC 耐性インフルエンザ菌感染症の全国的な疫学ならびに本菌の耐性機序の解明など、興味ある新知見が得られたので報告する。

I. 研究方法

ABPC 耐性インフルエンザ菌は、 10^6 CFU/ml 1 白金耳接種法による MIC が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株あるいは β -lactamase の産生を確認した菌株とした。

各施設で、ABPC 耐性インフルエンザ菌感染症および本菌に関する研究を行ない、特に、その疫学的事項について検討した。

各施設で分離された ABPC 耐性インフルエンザ菌を、群馬大学微生物学教室へ送付した。送付された菌株については、同教室において、MIC の測定、 β -lactamase 活性の定量、耐性菌の遺伝学的研究を行なった。

II. 研究成績

1. ABPC 耐性インフルエンザ菌感染症の疫学的研究成績

Fig. 1 The year of the first isolation of ABPC-resistant *Haemophilus influenzae* in various areas in Japan

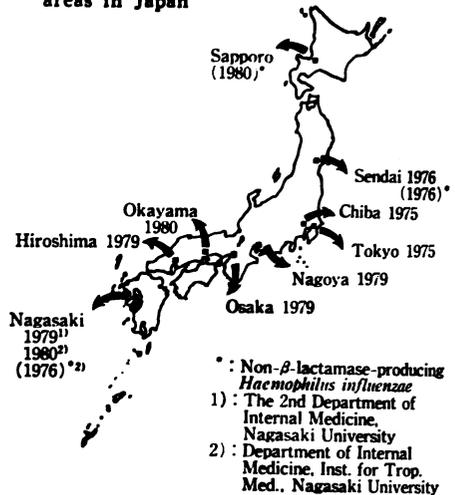


Fig. 2 The latest ABPC-resistance rates in clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in various areas in Japan

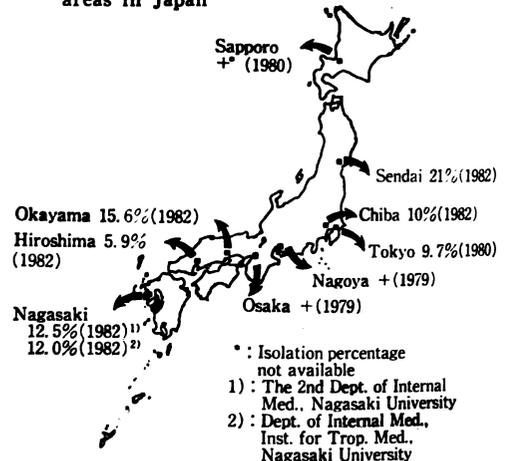


Table 1-1 MICs of antibiotics and the activity and type of β -lactamase produced by *Haemophilus influenzae***

Strain No.*	MICs of antibiotics ($\mu\text{g/ml}$)								β -lactamase	
	TC	CP	SM	ABPC	KM	CER	AMPC	BRL25000	Activity	Type
1	0.8	0.4	0.8	1.56	0.8	12.5	1.56	3.13	<0.06	
2	25	0.4	3.13	1.56	1.56	3.13	1.56	0.4	0.53	I
3	25	0.4	1.56	1.56	1.56	3.13	1.56	0.4	0.38	I
4	25	0.4	1.56	1.56	1.56	3.13	1.56	0.4	1.08	I
5	25	0.4	1.56	1.56	1.56	3.13	3.13	0.4	0.78	I
6	0.4	0.4	1.56	3.13	3.13	1.56	3.13	0.8	1.20	I
7	25	0.4	3.13	6.25	3.13	3.13	12.5	0.8	1.70	I
8	25	0.4	3.13	6.25	3.13	3.13	6.25	0.8	0.86	I
9	0.4	0.4	3.13	3.13	3.13	1.56	3.13	0.8	1.21	I
12	0.2	0.4	3.13	3.13	3.13	1.56	1.56	0.4	0.61	I
13	0.2	0.2	3.13	6.25	3.13	3.13	3.13	0.8	0.78	I
14	0.4	0.4	3.13	6.25	3.13	3.13	12.5	0.8	1.56	I
15	0.4	0.2	3.13	6.25	3.13	6.25	6.25	0.8	0.58	I
16	0.4	0.2	3.13	6.25	3.13	6.25	3.13	0.8	1.11	I
17	0.4	0.2	1.56	6.25	3.13	3.13	3.13	0.8	0.36	I
18	0.4	0.2	1.56	6.25	3.13	3.13	3.13	0.8	0.80	I
19	0.4	0.4	1.56	3.13	1.56	3.13	3.13	0.4	0.48	I
20	0.4	0.4	1.56	3.13	1.56	3.13	3.13	0.8	0.36	I
22	0.4	0.4	1.56	3.13	3.13	3.13	3.13	0.8	0.73	I
23	0.4	0.4	1.56	3.13	3.13	6.25	12.5	0.8	1.43	I
24	0.4	0.4	1.56	6.25	3.13	3.13	3.13	0.8	0.88	I
25	0.4	0.4	1.56	50	1.56	12.5	50	1.56	1.17	I
26	0.4	0.4	1.56	12.5	3.13	3.13	12.5	0.8	0.62	I
28	0.4	0.8	1.56	0.4	3.13	6.25	0.4	0.8	<0.06	
29	3.13	3.13	3.13	1.56	3.13	3.13	1.56	0.4	1.11	I
30	12.5	0.4	1.56	3.13	3.13	1.56	3.13	0.4	0.95	I
31	0.4	0.4	1.56	6.25	3.13	3.13	6.25	0.8	0.26	I
32	6.25	0.4	1.56	3.13	3.13	3.13	3.13	0.8	0.49	I
33	3.13	0.4	1.56	3.13	3.13	3.13	3.13	0.4	1.39	I
34	12.5	0.1	1.56	6.25	3.13	3.13	3.13	0.8	0.62	I
35	25	0.2	1.56	25	3.13	6.25	12.5	0.8	0.71	I
36	0.2	0.2	1.56	3.13	3.13	3.13	3.13	0.4	0.76	I
37	3.13	6.25	1.56	1.56	3.13	1.56	3.13	0.8	0.21	I
38	0.2	0.4	0.8	3.13	1.56	3.13	3.13	0.8	0.67	I
41	12.5	0.4	0.8	1.56	1.56	1.56	1.56	0.4	0.48	I
42	25	0.4	0.8	1.56	1.56	1.56	1.56	0.4	0.22	I
43	12.5	0.4	0.8	3.13	1.56	3.13	3.13	0.4	1.66	I
44	3.13	6.25	3.13	1.56	3.13	3.13	3.13	0.4	0.98	I
45	12.5	0.4	1.56	6.25	3.13	6.25	6.25	0.8	0.43	I
46	12.5	0.2	1.56	0.2	1.56	1.56	0.4	0.4	<0.06	
47	0.2	0.2	0.8	12.5	1.56	6.25	6.25	0.8	0.52	I
48	0.2	0.4	0.8	6.25	1.56	6.25	12.5	1.56	0.36	I
49	25	0.4	1.56	12.5	3.13	12.5	12.5	1.56	0.44	I

Table 1 2 MICs of antibiotics and the activity and type of β -lactamase produced by *Haemophilus influenzae***

Strain No.*	MICs of antibiotics ($\mu\text{g/ml}$)								β -lactamase	
	TC	CP	SM	ABPC	KM	CER	AMPC	BRL25000	Activity	Type
50	0.8	0.8	3.13	50	6.25	25	50	1.56	0.93	I
51	0.2	0.4	0.8	0.2	1.56	3.13	0.4	0.4	<0.06	
52	0.2	0.4	0.8	0.2	1.56	3.13	0.4	0.4	<0.06	
53	0.2	0.4	0.8	50	1.56	25	50	1.56	1.06	I
54	0.4	0.4	1.56	50	1.56	12.5	50	1.56	0.66	I
55	0.2	0.4	0.8	25	0.8	6.25	50	1.56	0.92	I
58	0.2	0.4	1.56	6.25	3.13	6.25	6.25	0.8	0.33	I
59	0.2	0.4	3.13	25	3.13	6.25	25	0.8	0.82	I
60	0.4	0.4	3.13	25	3.13	6.25	25	0.8	0.79	I
61	12.5	0.4	0.8	6.25	1.56	3.13	6.25	0.8	0.33	I
62	0.1	0.1	0.2	3.13	0.8	3.13	3.13	0.8	0.91	I
63	0.4	0.4	1.56	0.2	1.56	1.56	0.2	0.4	<0.06	
64	0.2	0.2	0.8	0.2	0.8	1.56	0.4	0.8	<0.06	
67	0.2	0.2	0.4	3.13	3.13	6.25	3.13	0.8	0.86	I
68	0.2	0.4	0.8	6.25	3.13	6.25	6.25	0.8	0.48	I
70	0.2	0.4	0.8	3.13	1.56	3.13	6.25	0.8	0.50	I
72	0.4	0.4	1.56	6.25	3.13	3.13	3.13	0.8	0.49	I
73	0.4	0.4	1.56	6.25	1.56	6.25	6.25	0.8	1.08	I
74	0.2	0.2	0.8	0.2	3.13	3.13	0.2	0.4	<0.06	
75	0.2	0.2	0.8	6.25	1.56	6.25	12.5	1.56	0.53	I
76	0.4	0.4	1.56	50	3.13	12.5	25	0.8	1.18	I
78	0.2	0.4	1.56	50	3.13	12.5	25	0.8	1.15	I
79	0.4	0.4	1.56	50	3.13	25	25	1.56	1.13	I
80	12.5	0.2	0.8	12.5	1.56	6.25	12.5	0.8	1.05	I
82	0.4	0.4	0.8	12.5	3.13	3.13	6.25	0.8	0.24	I
83	0.1	0.1	0.2	12.5	0.8	3.13	6.25	0.8	0.64	I
84	0.4	0.4	1.56	25	3.13	6.25	12.5	0.8	0.29	I
85	0.2	0.4	0.8	12.5	0.8	6.25	12.5	0.8	0.59	I
86	12.5	12.5	0.8	0.4	1.56	3.13	0.4	0.4	<0.06	
87	0.2	0.4	0.8	3.13	0.8	1.56	1.56	0.4	0.47	I
88	0.1	0.1	0.2	6.25	0.8	3.13	3.13	0.8	0.28	I
89	0.4	0.4	1.56	12.5	1.56	6.25	6.25	0.8	0.30	I
92	0.2	0.4	3.13	0.4	3.13	6.25	0.4	0.8	<0.06	
93	0.2	0.4	0.4	12.5	0.8	6.25	6.25	0.8	0.32	I
94	0.2	0.4	0.8	12.5	0.8	3.13	6.25	0.8	0.14	I
95	0.2	0.4	0.8	6.25	0.8	3.13	6.25	0.8	0.40	I
96	0.1	0.1	0.2	12.5	0.8	3.13	6.25	0.8	0.48	I
97	0.2	0.2	0.8	6.25	1.56	3.13	6.25	0.8	0.50	I
98	0.2	0.4	1.56	25	3.13	6.25	12.5	0.8	0.92	I
99	0.2	0.4	3.13	25	3.13	6.25	12.5	1.56	0.55	I
100	6.25	0.4	0.8	25	1.56	3.13	12.5	0.8	0.45	I
101	6.25	0.4	1.56	25	1.56	3.13	12.5	0.8	0.31	I
102	0.2	0.4	1.56	3.13	3.13	6.25	3.13	0.8	0.26	I

Table 1-3 MICs of antibiotics and the activity and type of β -lactamase produced by *Haemophilus influenzae***

Strain No.*	MICs of antibiotics ($\mu\text{g/ml}$)								β -lactamase	
	TC	CP	SM	ABPC	KM	CER	AMPC	BRL25000	Activity	Type
103	0.2	0.4	1.56	3.13	3.13	3.13	3.13	0.8	0.32	I
104	0.1	0.2	0.8	6.25	3.13	6.25	6.25	0.8	0.41	I
105	0.1	0.1	1.56	3.13	0.8	6.25	6.25	0.8	0.36	I
106	12.5	0.2	0.8	6.25	1.56	12.5	12.5	0.8	1.42	I
107	0.2	0.2	0.4	3.13	0.8	6.25	6.25	0.8	0.21	I
108	0.2	0.4	0.8	12.5	3.13	6.25	6.25	0.8	0.30	I
109	12.5	0.1	0.8	6.25	1.56	6.25	6.25	0.4	0.35	I
110	0.2	0.1	0.4	3.13	0.8	3.13	3.13	0.4	0.39	I
112	0.4	0.4	1.56	6.25	3.13	6.25	6.25	0.8	0.35	I
113	6.25	0.4	0.4	3.13	0.8	1.56	1.56	0.4	0.35	I
114	12.5	0.2	1.56	12.5	3.13	6.25	6.25	0.8	0.39	I
115	0.2	0.4	1.56	3.13	6.25	3.13	3.13	0.4	0.32	I
116	0.2	0.4	1.56	12.5	6.25	12.5	25	0.8	0.49	I
117	6.25	12.5	0.8	50	3.13	6.25	25	0.8	0.33	I
118	0.2	0.4	0.8	6.25	3.13	12.5	12.5	0.8	0.34	I
119	0.1	0.4	1.56	6.25	3.13	6.25	6.25	0.8	0.42	I

*: Seventeen out of 119 strains were unable to test because of failure to subculture.

** : Isolates of *Haemophilus influenzae* were sent to Department of Microbiology, School of Medicine, Gunma University as the "ampicillin-resistant".

(1) 各地域における ABPC 耐性インフルエンザ菌が初めて分離された年度

Retrospective な研究成績をも含め、各地域において、これまでに得られた成績から、それぞれの地域（各研究施設）における ABPC 耐性インフルエンザ菌が初めて分離された年度をまとめ、Fig. 1 に図示する。今回の調査によれば、本邦では、1975 年に千葉、東京で最初に分離され、ほぼ同時期の 1976 年に仙台、その後 3 年間の空白期間の後に、1979~1980 年にかけて爆発的に札幌、名古屋、大阪、岡山、広島、長崎へと拡大した。

(2) 各地域における最近の ABPC 耐性インフルエンザ菌の分離率

各研究施設の最新のインフルエンザ菌感染症全体に占める ABPC 耐性インフルエンザ菌の分離頻度を Fig. 2 に図示する。全国的に ABPC 耐性インフルエンザ菌の存在が確認され、得られた成績によると、その分離頻度は、臨床分離インフルエンザ菌の 5.9%~21% であり、平均 12.4% であった。

(3) ABPC 耐性インフルエンザ菌分離率の年次推移
5 施設の成績から、ABPC 耐性インフルエンザ菌分離頻度の年次推移が得られた。仙台（東北大学第一内科）では、1981 年 13.5%、1982 年 21%；千葉（千葉大学小児科）では、1980 年 8%、1981 年 10%、1982 年 10%

%；東京（順天堂大学臨床病理）では、1975~1976 年 12.5%、1978 年 5.2%、1979~1980 年 9.7%；岡山（川崎医科大学呼吸器内科）では、1981 年 9.6%、1982 年 15.6%；長崎（長崎大学熱帯医学研究所内科）では、1980 年 7.7%、1981~1982 年 12.5% であり、各地域ともに増加の傾向を示していた。

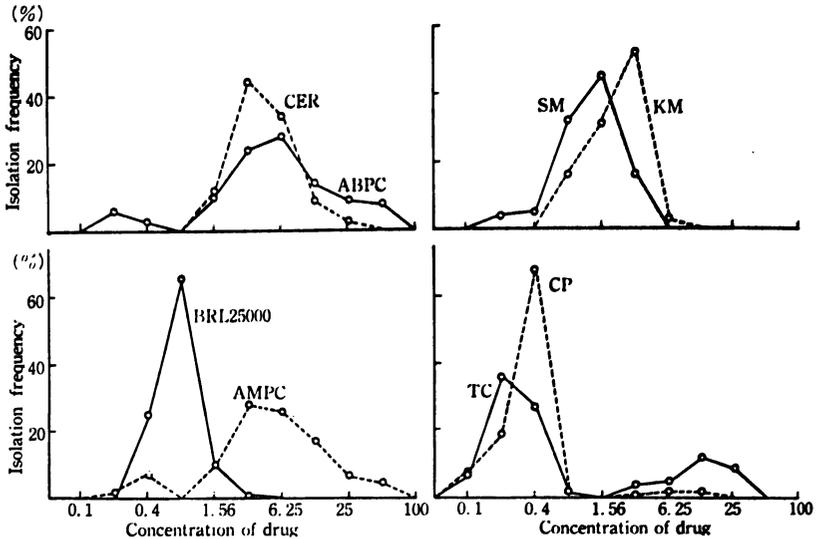
2. ABPC 耐性インフルエンザ菌の細菌学的研究成績
各施設で分離された ABPC 耐性インフルエンザ菌 119 株のうち輸送・保存中に継代不能となった 17 株を除く 102 株について行なった *in vitro* 実験成績を示す。これら 102 株の MIC 測定成績、 β -lactamase 活性およびその type の測定成績を Table 1 に示す。

(1) MIC 測定成績

10^6 CFU/ml, 1 白金耳接種時の日本化学療法学会標準法に準じて測定した ABPC, Amoxicillin (AMPC), BRL 25000 (AMPC+Clavulanic acid; 2:1), Cephaloridine (CER), Streptomycin (SM), Kamamycin (KM), Tetracycline (TC) および Chloramphenicol (CP) の MIC 測定成績を Fig. 3 に示す。

ABPC の MIC 分布のピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、最も高い MIC 値は 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。BRL 25000 の MIC 分布のピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり Clavulanic acid による β -lactamase の阻害が明確に認められた。

Fig. 3 MICs of ABPC, CER, AMPC, BRL 25000, KM, SM, TC, and CP against 102 strains of "ABPC-resistant" *Haemophilus influenzae* at 10^6 CFU/ml



明らかな CP・ABPC 耐性インフルエンザ菌は、4株存在した。4株のうち3株 (Strain No. 29, 37, 44) は千葉、1株 (Strain No. 117) は岡山で分離された菌株である。

(2) β -lactamase 活性および type

ABPC 耐性インフルエンザ菌の各菌株について、超音波処理した後の上清を用いて、Penicillin G (PCG) を基質とする β -lactamase 活性を測定した。 β -lactamase 活性を証明し得た 92 検体の β -lactamase 活性測定値は 0.14~1.56 units の範囲に分布し、平均値 0.65, 標準偏差 0.36 であった。 β -lactamase 活性の認められなかった 10 株のうち 1 株 (Strain No. 1) は、明らかに非 β -lactamase 産生の ABPC 耐性であった。

β -lactamase 活性を証明した 92 株の β -lactamase の type は、その基質特異性より、すべて penicillinase type I⁹⁾ と判明した。Richmond の分類によれば TEM タイプである。

(3) 大腸菌との接合

TC・ABPC 耐性インフルエンザ菌 6 株を用いて、大腸菌との接合 (conjugation) 実験を行なった結果、6 株中 2 株に ABPC 耐性のみが大腸菌へ伝達され、その MIC は 25 μ g/ml であった。他の 4 株には、耐性の伝達が認められなかった。TC 耐性は伝達されなかった。伝達性のある ABPC 耐性は R 因子にあるものと結論された。しかし非伝達性の ABPC 耐性は非伝達性のミニプラスミド (r) 上にあることが証明されているが⁹⁾、染色体上に位置する遺伝子支配による penicillinase 産生も存

在することが予測される。例えば *K. pneumoniae* も *H. influenzae* と同様 penicillinase のみを産生する菌として特徴的であるが、その産生遺伝子は、R 因子上、r 因子上および染色体上にあることが知られている⁹⁾。

III. 考 察

1972 年、米国 Centers for Disease Control (CDC) は、ドイツより入手した ABPC 治療失敗例の髄液から分離されたインフルエンザ菌が、ABPC 耐性であり、 β -lactamase を産生することを見出した⁴⁾。その直後にも米国各地^{5,6)}や英国⁷⁾をはじめ世界各地へ急速に拡大していった⁴⁾。本邦では、1976 年、呼吸器感染症患者から分離されたとの西岡ら¹¹⁾および生方ら¹²⁾の報告が最初で、その後、佐藤ら⁷⁾による髄膜炎からの分離例および黒崎ら¹³⁾による化膿性関節炎が報告されるなど、ABPC 耐性インフルエンザ菌感染症の増加が懸念されていた。今回の調査では、最初に、1975 年、東京、千葉、仙台において ABPC 耐性インフルエンザ菌が分離され、その後、北と西へ拡大した様子が窺え、ABPC 耐性インフルエンザ菌感染症の全国各地での確認と増加傾向が明確に示された。

ほとんど大部分の ABPC 耐性インフルエンザ菌の耐性機構は、 β -lactamase であり、かつ主として r-plasmid (ミニプラスミド) による⁹⁾ので、その伝播速度は比較的緩徐であると推測されていたが、今回の接合実験の成績によると R-plasmid により ABPC 耐性が伝達される菌株の存在が証明されたので、伝播速度が急速化することも考えられ、今後の動向が注目される。

ABPC 耐性インフルエンザ菌感染症の増加傾向については多くの報告がある。カナダ¹⁰⁾では、1979年7.5%、1980年14.7%、1981年18.9%と確実に増加していると報告され、米国ダラス¹¹⁾では、ABPC 耐性インフルエンザ菌 type b 感染症は、1975年の5%から年間3~6%の増加率で確実に増加し1979年は22%に達したと報告された。また、米国コロラド州¹²⁾では、ABPC 耐性インフルエンザ菌性と ABPC 感受性インフルエンザ菌性髄膜炎との比較を行ない、後者が1977~1981年の間はほぼ不変であるのに対して、前者は年々確実に増加傾向を示した。英国¹³⁾における調査でも、TC 耐性インフルエンザ菌の分離率が1977年2.7%、1981年3.1%と有意の変化が認められなかったのに対して、ABPC 耐性インフルエンザ菌は1977年1.6%から1981年の6.6%へと有意に増加した。今回の研究の結果、本邦でも同様の増加傾向のあることが確実となった。

今回の各地域における ABPC 耐性インフルエンザ菌の分離率は5.9%~21%、平均12.4%であったのに対し、欧米では38%、48%¹⁴⁾といった高率の報告⁴⁾があり、そのような高率になる理由は明らかではないが、高頻度に R-plasmid の関与することなども推測され、今後の研究が待たれる。かつ、本邦での今後の増加傾向についても厳重に監視する必要がある。一方、ABPC 耐性インフルエンザ菌の産生する β -lactamase に抵抗性を有し、かつインフルエンザ菌に抗菌力の高い新世代の cephem 剤および β -lactamase 阻害剤の投与が繁用されるようになれば、非 β -lactamase 産生の ABPC 耐性インフルエンザ菌の増加が懸念される。

本邦では、現在、副作用の危惧より、CP の投与は限定されているが、ABPC 耐性インフルエンザ菌性髄膜炎では、本剤の良好な髄液中移行率とも併せ、CP は用いられることがあると思われる。米国 CDC は、インフルエンザ菌による全身感染症の疑われる場合には、初期治療として ABPC と CP との併用を薦めている^{15,16)}。したがって、CP・ABPC 耐性インフルエンザ菌の出現は、インフルエンザ菌感染症の治療の上で重要な問題であるが、最近、相次いで CP・ABPC 耐性インフルエンザ菌感染症が報告された^{17~20)}。今回の研究では、明らかな CP・ABPC 耐性インフルエンザ菌4株 (β -lactamase 産生 ABPC 耐性菌 92 株のうち 4.3% にあたる)を確認した。本邦における全身性インフルエンザ菌感染症に対する CP の投与には、この点、注意を要する²⁰⁾。なお、各施設から“ABPC 耐性菌”として群馬大学微生物学教室へ送付された菌株 119 株のうち、MIC の再測定により ABPC 感受性菌と判明したものは9株あった。この原因として、輸送中および保存中のプラスミドの脱落、

感受性菌の混入、などが考えられるが、個々の菌株については検討していないので不明であった。

ABPC 耐性インフルエンザ菌について日本全国の成績をまとめ、本耐性菌の臨床疫学的研究を行なったのは、本報告が最初であり、さらに各施設で研究を継続し、今後の ABPC 耐性インフルエンザ菌の拡大について監視を続けたいと考える。 β -lactamase 抵抗性 cephem 剤の使用増加や β -lactamase 阻害剤の臨床実用など、非 β -lactamase 産生 ABPC 耐性インフルエンザ菌を増大させる要因は今後も増加傾向にあると考えられるため、非 β -lactamase 産生インフルエンザ菌についても十分な注意を払う必要がある。

なお、菌から菌への ABPC 耐性の伝達は、R 因子による接合伝達が最も大きい因子と考えられるが、ABPC 耐性遺伝子が r 因子にある場合、そのもの単独では接合による伝達性はないが、r を持つ菌が別の R 因子を保有すると、かなりの高頻度で r 因子は R 因子によって運動することが知られている。

また、penicillinase type I を支配する遺伝子はトランスポゾンとして知られ、最も高率に転位することは有名である。したがって、*H. influenzae* 内にあっては penicillinase 産生遺伝子は R 因子より r 因子に、またプラスミドから容易に染色体上に転位する可能性は大である。またこの逆も存在する。今後もこのような疫学的調査と遺伝生化学的調査は現象を把握する上に極めて重要であると考えられる。

文 献

- 1) 西岡きよ, 荒井澄夫, 本田一陽, 会田 博, 滝島 任: 呼吸器感染症患者より分離された β -lactamase 産生 *Haemophilus influenzae*. 医学のあゆみ 106: 199~201, 1978
- 2) 生方公子, 高橋洋子, 紺野昌俊: 本邦で分離された Ampicillin 耐性 *Haemophilus influenzae* の性状について. *Chemotherapy* 26: 491~498, 1978
- 3) MITSUHASHI, S. & M. INOUE: Mechanisms of resistance to β -lactam antibiotics. in MITSUHASHI, S. (ed.): *Beta-lactam antibiotics*. pp. 41~56, Japan Scientific Societies Press, Tokyo, Springer-Verlag, Berlin, 1981
- 4) THORNSBERRY, C.: Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. 1. Incidence, mechanism, and detection. *Postgraduate Med.* 71: 133~145, 1982
- 5) JACOBSON, J. A.; J. B. MCCORMICK, P. HAYES, C. THORNSBERRY & L. KIRVIN: Epidemiologic characteristics of infections caused by ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Pediatrics* 58: 388~391, 1976
- 6) NELSON, J. D.: Should ampicillin be abandoned

- for treatment of *Haemophilus influenzae* disease? J. A. M. A. 229 : 322~324, 1974
- 7) 佐藤幸一郎, 岡村 均, 後藤隆文: β -lactamase 陽性 Ampicillin 耐性 *Haemophilus influenzae* type b による髄膜炎の姉妹例を含む 3 例. 小児科臨床 12 : 2539~2544, 1980
- 8) 黒崎知道, 中村 明, 上原すず子, 岸本壺司, 鳥羽 剛, 郡 美夫: Ampicillin 耐性 *Haemophilus influenzae* type b による化膿性関節炎の 1 例. 小児科臨床 34 : 1078~1082, 1981
- 9) NAKAE, M.; K. MATSUMOTO, K. SAITO & S. MITSUHASHI: Nonconjugative plasmid with ampicillin resistance isolated from *Haemophilus influenzae* in Japan. Microbiol. Immunol. 25 : 609~611, 1981
- 10) SCHEIFELE, D. W.: Update on antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae* in Canada. Can. Med. Assoc. J. 127 : 222~223, 1982
- 11) NELSON, J. D.: The increasing frequency of β -lactamase-producing *Haemophilus influenzae* B. J. A. M. A. 244 : 239, 1980
- 12) ISTRE, G. R.; J. S. CONNER, M. P. GLODE & R. S. HOPKINS: Increasing ampicillin-resistance rates in *Haemophilus influenzae* meningitis. Am. J. Dis. Child. 138 : 366~369, 1984
- 13) PHILPOTT-HOWARD, J. & J. D. WILLIAMS: Increase in antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae* in the United Kingdom since 1977: report of study group. Brit. Med. J. 284 : 1597~1599, 1982
- 14) LIM, D. J.; D. M. LEWIS, J. L. SCHRAM & H. G. BIRCK: Antibiotic-resistant bacteria in otitis media with effusion. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 89 (Suppl. 68) : 278~280, 1980
- 15) Committee on Infectious Diseases: Ampicillin-resistant strains of *Haemophilus influenzae* type B. Pediatrics 55 : 145~146, 1975
- 16) Committee on Infectious Diseases: Current status of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b. Pediatrics 57 : 417, 1976
- 17) UCHIYAMA, N.; G. R. GREENE, D. B. KITTS & L. D. THRUPP: Meningitis due to *Haemophilus influenzae* type b resistant to ampicillin and chloramphenicol. J. Pediatr. 97 : 421~424, 1980
- 18) KENNY, J. F.; C. D. ISBURG & R. H. MICHAELS: Meningitis due to *Haemophilus influenzae* type b resistant to both ampicillin and chloramphenicol. Pediatrics 66 : 14~16, 1980
- 19) SIMASATHIEN, S.; C. DUANGMANI & P. ECHEVERRIA: *Haemophilus influenzae* type B resistant to ampicillin and chloramphenicol in an orphanage in Thailand. Lancet 2 : 1214~1217, 1980
- 20) 黒崎知道, 中村 明, 上原すず子, 寺島周, 神本由理, 菅谷直子: Chloramphenicol 耐性および Ampicillin-chloramphenicol 両剤耐性インフルエンザ菌. 感染症学雑誌 56 : 286~293, 1982

AMPICILLIN-RESISTANT *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* INFECTIONS IN JAPAN

Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* infections study group
(Chairmen : SUSUMU MITSUHASHI and KEIZO MATSUMOTO)

KEIZO MATSUMOTO and HARUMI SHISHIDO

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

SUSUMU MITSUHASHI, MATSUHISA INOUE and HISASHI NAKAZAWA
Department of Microbiology, School of Medicine, Gunma University

TAKEHITO NAKABAYASHI and FUMIO NAGAHAMA
Department of Respiratory Diseases, National Sapporo Hospital

KIYO NISHIOKA and TAMOTSU TAKISHIMA
The First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

SUZUKO UEHARA, AKIRA NAKAMURA and TOMOMICHI KUROSAKI
Department of Pediatrics, Chiba University, School of Medicine

NOZOMU KOSAKAI and TOYOKO OGURI

Department of Clinical Pathology, Juntendo University, School of Medicine

KEN-ICHI YAMAKI, TATSUO SATAKE

The Second Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine

FUMIO MIKI and KENZO SHIOTA

The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School

TADASHI NISHIMURA

Department of Pediatrics, Osaka Medical School

RINZO SOEJIMA, YOSHIHITO NIKI and CHIKARA NAKAHAMA

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

MASAO KUWAHARA and YUKIO NISHIMOTO

The Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University, School of Medicine

KOHEI HARA, KEIZO YAMAGUCHI and MITSUO KAKU

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University

To clarify the epidemiology and the resistant mechanisms of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in Japan we conducted a multicenter study involving 11 hospitals. The microbiological studies were done in the Department of Microbiology, Gunma University.

Ampicillin-resistance was considered present when the *H. influenzae* were β -lactamase producing or required an MIC equal or greater than 1.56 $\mu\text{g/ml}$ at 10^8 CFU/ml.

Ampicillin-resistant *H. influenzae* were first isolated in Tokyo and Chiba 1975, and in Sendai 1976. Subsequently similar organisms were isolated in other parts of Japan. The frequency of isolation of ampicillin-resistant *H. influenzae* from clinical specimens ranged between 5.9~21% with a mean of 12.4%. The general trend was one of an increasing frequency year after year.

In the present study the highest MIC was 50 $\mu\text{g/ml}$ and the peak was at 6.25 $\mu\text{g/ml}$. The β -lactamase activity ranged from 0.14 to 1.56 units (mean \pm SD = 0.65 \pm 0.36). The types of β -lactamase isolated in this study belonged to penicillinase type I using MITSUHASHI's classification or TEM type by RICHMOND's classification. Sensitivity to chloramphenicol was determined in 92 β -lactamase-producing strains of *H. influenzae*. Four (4.3%) strains were found to be resistant.

Experimental conjugation was done in 6 strains of β -lactamase-producing *H. influenzae* resistant to ampicillin and tetracycline. Ampicillin resistant factors were successfully transferred to *E. coli* in 2 strains. However, resistance to tetracycline was not transferable.

The results of this first multicenter study on the epidemiology of ampicillin-resistant *H. influenzae* in Japan indicated that, like in other countries, the problem is on the increase. It is important therefore that such studies should be continued.