

*Haemophilus influenzae* 繰り返し感染に対する Macrolide 系,  
Tetracycline 系抗生剤, 新 Quinolone 系抗菌剤  
の繰り返し感染阻止効果

高橋 淳・松本慶蔵・宍戸春美・秋山盛登司・永武 毅  
大石和徳・力富直人・隆杉正和・吉田俊昭・渡辺貴和雄  
長崎大学熱帯医学研究所内科

(昭和 61 年 7 月 14 日受付)

*H. influenzae* 感染を繰り返す慢性気道感染症の患者 26 人に, macrolide 系抗生剤, tetracycline 系抗生剤, 新 quinolone 系抗菌剤を  $\beta$ -lactam 剤に併用することにより, この繰り返し感染の阻止を試みた。対象患者の研究期間における *H. influenzae* 216 感染エピソードの内, 95 回に併用療法を施行し, 43.1% の繰り返し感染阻止率を得た。Macrolide 剤, tetracycline 剤, 新 quinolone 剤の繰り返し感染阻止率はそれぞれ, 31.4%, 55.0%, 47.1% と各薬剤間ではその阻止率に統計学的有意差は認められず, 同様に主薬剤とした  $\beta$ -lactam 剤に関しても, 薬剤, 投与方法ともに繰り返し感染防止率に影響を与えなかった。

*H. influenzae* 繰り返し感染を阻止した場合の, 次の急性増悪の起炎菌は, やはり *H. influenzae* が中心であり, 慢性気道感染症の起炎菌頻度順に従っていた。次の急性増悪が起こるまでの期間は, 菌種によらずほぼ 50 日前後であった。

*Haemophilus influenzae* (インフルエンザ菌) は呼吸器感染症における最も重要な起炎菌の一つであり, 慢性気道感染症においても近年, 常に起炎菌の第 1 位を占めることは周知のことである。本菌の急性増悪に対し,  $\beta$ -lactam 剤にて化学療法を施行すれば, 通常, 臨床症状の改善とともに起炎菌となった *H. influenzae* は消失し, 一感染エピソードは終息する。しかしながら, 7~10 日後に再度本菌による急性増悪が認められるという症例を数多く経験し, この事実は, 本菌に対し極めて強い抗菌力をもつ第 3 世代 cephem 剤が使われるようになった現在でも変化がない。すなわち, 慢性気道感染症における本菌感染症の特徴は, 同一患者に繰り返し感染を引き起こすことであり, 他の呼吸器病原菌にはみられない一面を有している。私共は, 以前よりこのような症例の中には, 本菌の L 型菌の関与する例が存在すると考え, 臨床的研究を行ってきた。今回, 抗菌剤の併用療法により, この繰り返し感染における阻止効果を認めたので報告する。

## I. 方 法

### 1. 定義

1) 入院, 外来患者とも *H. influenzae* による急性増悪が 1 か月間に, 少なくとも 2 回以上連続して認められ,

2) その度の急性増悪は  $\beta$ -lactam 剤による化学療法により, 起炎菌の陰性化, 臨床症状の改善, 喀痰量, 膿性度の急性増悪以前の状態への復帰が認められる適切な治療がなされ, 1 回の感染エピソードが完全に終息しているにもかかわらず, 化学療法終了後に *H. influenzae* 感染を繰り返す場合に, 慢性気道感染症における“繰り返し感染”と定義した。

### 2. 対象

1983 年 6 月~1985 年 12 月の間に長崎大学熱帯医学研究所内科の外来を受診, または入院した慢性気道感染症の患者のうち, 上記基準を満たす 26 人の患者を継続観察した。対象患者は男性 15 人, 女性 11 人である。

### 3. 化学療法

#### 1) 化学療法剤

- ①  $\beta$ -lactam 剤と macrolide 系抗生剤の併用療法
- ②  $\beta$ -lactam 剤と tetracycline 系抗生剤の併用, または, tetracycline 系抗生剤の単独療法
- ③  $\beta$ -lactam 剤と新 quinolone 系抗菌剤の併用療法, または, 新 quinolone 系抗菌剤の単独療法
- ④ その他, 吸入療法を含む他の併用療法にて化学療法を施行した。

#### 2) 投薬法

$\beta$ -lactam 剤は点滴静注法, または, 経口投与とし, そ

Table 1 Subjective profiles of the patients

Sex	Male 15	Female 11
Age(mean)	69.1	48.5
Diagnosis	Chronic bronchitis	19
	Bronchiectasis	5
	Diffuse panbronchiolitis	2
Underlying disease	Pneumoconiosis	9
	VSD+PH*	1

\* VSD: Ventricular septal defect.

PH: Pulmonary hypertension.

他の薬剤は経口投与を原則とした。

### 3) 投与量

$\beta$ -lactam 剤は 1,500 mg 経口投与, または 2~4 g 点滴静注とし, macrolide 系, tetracycline 系抗生剤はそれぞれ 1,200 mg, 200 mg, 新 quinolone 系抗菌剤は 600 mg を 1 日量とした。

### 4) 投薬期間

投薬期間は, 当教室における慢性気道感染症の化学療法原則<sup>1)</sup>に従い,  $\beta$ -lactam 剤, その他の抗菌剤とも 7~10 日以内とした。

### 4. 効果判定

上記化学療法により, 繰り返し感染の阻止効果を検討し, 1 感染エピソード毎 1 症例として判定し, *H. influenzae* による急性増悪を 1 か月以上阻止し得た場合を, 繰り返し感染に対して有効と判定した。

## II. 成 績

今回の研究期間内に, 対象患者 26 人に計 216 回の *H. influenzae* による急性増悪が認められ, 内 95 回に前記投与方法による化学療法を施行した。

### 1. 対象患者

研究対象となった患者の背景について Table 1 に示す。平均年齢は男性 69.1 歳, 女性 48.5 歳であり, 疾患内容は, 慢性気管支炎 19 人, 気管支拡張症 5 人, びまん性汎細気管支炎 2 人である。基礎疾患は, じん肺症 9 名, 心室中隔欠損症+肺高血圧症 1 名である。

### 2. 投与薬剤

#### 1) Macrolide 系抗生剤

本薬剤は *H. influenzae* に抗菌力を有さないために, 全例  $\beta$ -lactam 剤と併用し, Erythromycin (EM) 24, Josamycin (JM) 8, Clindamycin (CLDM) 3, 計 35 症例であった。

#### 2) Tetracycline 系抗生剤

全 20 症例すべて Minocycline (MINO) であり, 本剤単独療法が 4 回含まれている。

### 3) 新 Quinolone 系抗菌剤

全 34 症例中, Norfloxacin (NFLX) が 24, Ofloxacin (OFLX), Ciprofloxacin (CPFX) がそれぞれ 5 回ずつであり, 単独療法が 9 回含まれている。

4) その他の併用療法: 上記 1)~3) の方法では繰り返し感染を阻止できなかった患者 4 人に対し, その他の併用療法を施行した。その内容は, NFLX+JM 1 回, OFLX+MINO 2 回, Bacampicillin (BAPC)+Tobramycin (TOB) (吸入), Cefmenoxime (CMX)+MINO+HAPA-B (吸入), Cefuzoname (CZON)+OFLX+Gentamicin (GM) (吸入) 各 1 回である。

### 3. *H. influenzae* 急性増悪に対する治療成績

*H. influenzae* による 216 回の急性増悪の内, 併用療法を施行しなかった 121 回の急性増悪に対する  $\beta$ -lactam 剤の治療効果を以下に示す。1 回毎の急性増悪に対する治療効果は, 経口 penicillin 剤 (BAPC, Amoxicillin (AMPC), Talampicillin (TAPC), Clavulanic acid ((CVA)/AMPC) で 86.7% (72/83), 経口 cephem 剤 (Cefaclor (CCL), Cefroxadine (CXD), Cefuroxime axetil (CXM-AX)) で 25.0% (1/4), Cefixime (CFIX), T-2588, CS-807 で 91.7% (11/12) であった。

注射剤では, penicillin 剤 (Piperacillin (PIPC), CVA/Ticarcillin (TIPC)) で 100% (5/5), cephem 剤 (Cefotiam (CTM), Cefmetazole (CMZ), Cefotetan (CTT)) で 66.7% (2/3), CMX, Cefoperazone (CPZ), CZON, Flomoxef sodium (FMOX), Carumonam (CRMN) で 100% (14/14) であり,  $\beta$ -lactam 剤全体では, 86.8% (105/121) であった。

### 4. 薬剤別による繰り返し感染阻止効果

95 症例中 41 症例が有効であり, 全体として 43.1% の有効率であった。抗菌剤別による効果を Table 2 に示す。

有効率はそれぞれ macrolide 剤 31.4% (11/35), MINO 55.0% (11/20), 単独療法では 75.0% (3/4), 新 quinolone 剤 47.1% (16/34), 単独療法では 44.4% (4/9), その他の併用法で 50.0% (3/6) であったが, この薬剤間で統計学的有意差は認められなかった。

Macrolide 剤相互で比較すると, EM では 24 症例中 8 例有効 (33%), JM 8 症例中 2 例有効 (25%), CLDM 3 症例中 1 例有効であり, 各薬剤間の有効率には差はないと考えられた。新 quinolone 剤間での比較では, OFLX が 5 症例中 3 例有効 (60%), CPFX が 5 症例中 3 例有効 (60%), NFLX が 24 症例中 10 例有効 (41.7%) であり, OFLX, CPFX の有効率が NFLX のそれより高かった。

Table 2 Clinical effects of combination chemotherapy

Chemotherapy	No. of episodes	No. of effectiveness*	Efficacy rate (%)	Statistical analysis $\chi^2$
$\beta$ -lactam+Macrolide	35	11	31.4	] N.S.
$\beta$ -lactam+Tetracycline	20	11	55.0	
$\beta$ -lactam+New quinolone	34	16	47.1	
Other combination therapy	6	3	50.0	
Total	95	41	43.1	

\*: Efficacy was defined as no *H. influenzae* infections during 1 month immediately after the combination chemotherapy.

Table 3 Route of administration of  $\beta$ -lactam antibiotics and efficacy rate\*

$\beta$ -lactam	Antimicrobials			Efficacy rate (%)	Statistical analysis $\chi^2$
	Macrolide	Tetracycline	New quinolone		
Drip infusion	2/7**	2/7	2/3	35.3	] N.S.
Per os	9/28	6/9	10/22	42.4	
		3/4***	4/9***	53.8	

\*: Efficacy was defined as no *H. influenzae* infections during 1 month immediately after the combination chemotherapy.

\*\* : No. of effectiveness/No. of episodes.

\*\*\* : No combination chemotherapy.

5.  $\beta$ -lactam 剤の種類、投与方法による有効性の解析  
 $\beta$ -lactam 剤の経口剤は 59 症例に使用され、2 症例を除き経口 penicillin 剤が投与され、AMPC 14, BAPC 41, TAPC 2 回であり、その有効性における差異は認められなかった。

$\beta$ -lactam 剤の注射薬は 17 エピソードに使用され、CMX 6, CTX 1, CPZ 2, Latamoxef (LMOX) 1, Azthreonam (AZT) 1, CTM 1, CVA/TIPC 2, PIPC 1, Ampicillin (ABPC) 1 回であった。

$\beta$ -lactam 経口剤と注射剤の有効率はそれぞれ 42.4% (25/59), 35.3% (6/17) と、この両者間に統計学的有意差は認められなかった。

6.  $\beta$ -lactamase 産生 *H. influenzae* による影響

*H. influenzae* の  $\beta$ -lactamase 産生能の有無が、今回の併用療法の効果に影響を与えているかどうか検討した。

Macrolide 剤併用群、MINO 群には  $\beta$ -lactamase 産生 *H. influenzae* は存在せず、新 quinolone 剤群に 3 株、その他の併用療法群に 4 株  $\beta$ -lactamase 産生 *H. influenzae* が含まれていた。しかし、その場合に新 quinolone 剤群で 1 症例が、その他の併用療法群で 2 症例が有効と、 $\beta$ -lactamase 産生 *H. influenzae* に対する繰り返し感染阻止率は 42.8% (3/7) であり、併用療法全体の繰り返し感染阻止率 43.1% に比べ、差は認められな

かった。

7. 繰り返し感染阻止無効例での再発日数

すべての外来患者は、外来通院中は 1 または 2 週に 1 回、入院中は毎日 1 回以上喀痰定量培養を行ない、喀痰中有意細菌の動きを追跡した。再発日数を正確に把握するために、入院期間中の対象患者について繰り返し感染阻止無効例での再発日数を算出した。繰り返し感染を阻止できなかった 54 回の感染エピソードの中で入院中のエピソードは 18 回 (患者 7 人) であった。同一患者における  $\beta$ -lactam 剤のみによる化学療法終了後の再発までの期間を対照として比較した。

22 回の  $\beta$ -lactam 剤のみによる化学療法では、化学療法終了後平均 4.9 日で *H. influenzae* による急性増悪が出現することが判明した。 $\beta$ -lactam 剤+macrolide 剤 (9 回) では平均 9 日、 $\beta$ -lactam 剤+MINO (4 回) では平均 7 日、 $\beta$ -lactam 剤+新 quinolone 剤 (4 回) では平均 7.3 日で *H. influenzae* 感染を繰り返しており、これに、MINO+OFLX で治療した 1 回を加えた 18 回での平均再発期間は、8.1 日であった。再発阻止無効例でも  $\beta$ -lactam 剤単独群と併用群とでは、その再発までの期間に統計学的有意差が認められた。

8. 繰り返し感染阻止後の次回急性増悪時の起炎菌

*H. influenzae* による繰り返し感染を阻止した場合に、次に起こる急性増悪の起炎菌と急性増悪が出現するまで

Table 4 Days between the chemotherapy and the next recurrence caused by *H. influenzae* in 7 patients with the recurrence in less than 1 month

Chemotherapy	No. of episodes	Days*		Statistical analysis
		Mean $\pm$ S.D.	Range	
$\beta$ -lactam	22	4.91 $\pm$ 2.69	2 ~ 12	P < 0.05 t-test
$\beta$ -lactam + Macrolide	9	8.11 $\pm$ 5.36	3 ~ 22	
$\beta$ -lactam + Tetracycline	4			
$\beta$ -lactam + New quinolone	4			
MINO + OFLX	1			

\*: Days before the next *H. influenzae* infection.

Table 5 The causative organisms and days between the chemotherapy and recurrence in patients with effective\* chemotherapy to the recurrent infection caused by *H. influenzae*

Causative organisms	No. of episodes	Days**	
		Mean $\pm$ S.D.	Range
<i>H. influenzae</i>	16	50.4 $\pm$ 20.5	34 ~ 99
<i>S. pneumoniae</i>	5	51.4 $\pm$ 32.0	33 ~ 113
<i>B. catarrhalis</i>	5	52.2 $\pm$ 25.7	11 ~ 84
<i>S. aureus</i>	3	51.7 $\pm$ 13.0	42 ~ 70
<i>P. aeruginosa</i>	1	42	
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	1	20	
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i>	1	109	
<i>H. influenzae</i> + <i>B. catarrhalis</i>	4	45.5 $\pm$ 6.5	32 ~ 51

\*: Efficacy was defined as no *H. influenzae* infections during 1 month immediately after the combination chemotherapy.

\*\* : Days before the next *H. influenzae* infection.

の期間について検討した。その結果を Table 5 に示す。ただし、次回急性増悪の起炎菌が *H. influenzae* であった 16 感染エピソードのうち、2 感染エピソードについては、再発までの期間がそれぞれ 10 か月、12 か月と他の 14 感染エピソードに比べ著しく長いので、棄却検定により期間の統計処理からは除外した。

現在まで急性増悪の認められない 5 症例を除く 36 症例の追跡では、*H. influenzae* が 16 回と最も多く、次いで、*Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* が各 5 回、*Staphylococcus aureus* が 3 回と慢性気道感染症の起炎菌頻度<sup>2)</sup>に従っており、複数菌感染でも *H. influenzae* が中心的存在であった。また、次の急性増悪までの期間は、起炎菌によらずほぼ平均 50 日前後であり、繰り返し感染阻止時の化学療法によって、次の感染エピソードの起炎菌に差は認められなかった。

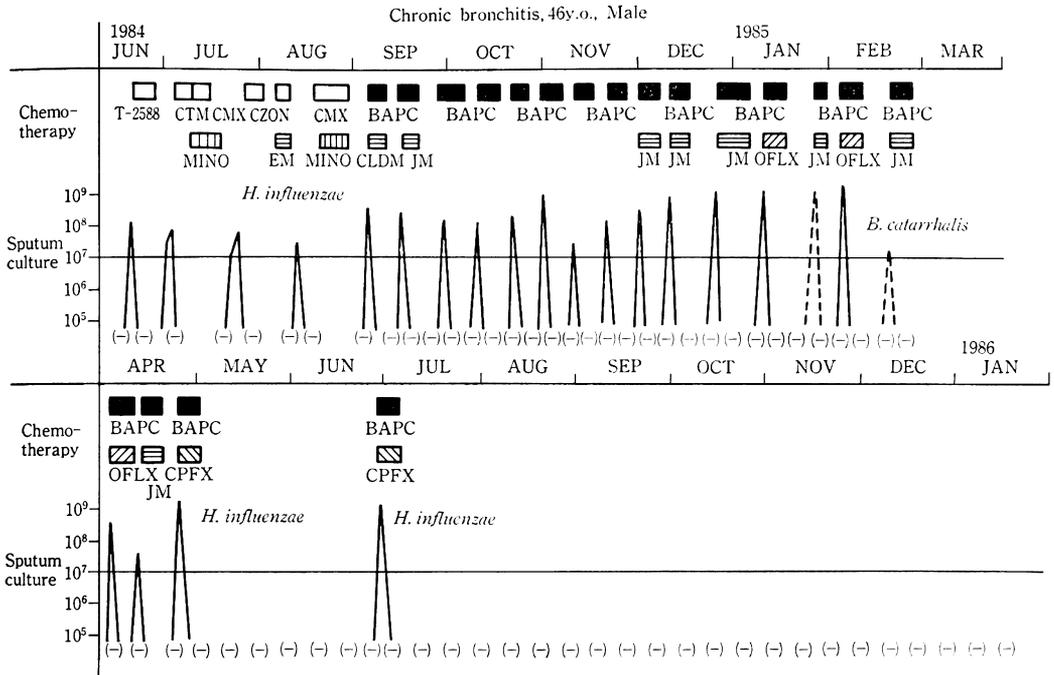
#### 9. 副作用

今回の研究における化学療法剤の投与による副作用、ならびに臨床検査値異常は認められなかった。

### III. 症例提示

患者は 46 歳、男性、数年前より頻回に呼吸器感染を繰り返しており、職業が臨床細菌検査技師であることより、自分で喀痰定量培養を施行し起炎菌が常に *H. influenzae* であることを知っていた。その度、BAPC を服用し寛解していたが、繰り返し感染状態となり当科を受診、*H. influenzae* による繰り返し感染を認め入院となった。経過表 (Fig. 1) には入院以後の経過につき記してあるが、本症例は発熱、喀痰量・膿性度の悪化、炎症反応の亢進を伴った典型的な急性増悪型の *H. influenzae* 繰り返し感染例である。計 16 回繰り返し感染阻止対策を施行し、有効であったのは新 quinolone 剤を併用した 1985 年 2 月、4 月、6 月の感染エピソードの 3 回で、*H. influenzae* の繰り返し感染を 1 か月以上阻止しているのがわかる。またこの症例では感染間隔のやや延長した時期に 2 回 *B. catarrhalis* による急性増悪を認め、この経過表には記載していないが 1985 年 6 月の *H. influenzae* 感染エピソード後 1986 年 4 月 *S. pneumoniae* による急性増悪まで 10 か月間感染を引き起こ

Fig. 1 Clinical course and chemotherapy on recurrent respiratory tract infections caused by *H. influenzae* in a patient with chronic bronchitis



していないことが注目される。

IV. 考 察

*H. influenzae* は当教室が慢性気道感染症の起炎菌の統計を開始した1975年以来、常に第1位を保持しており<sup>2,3)</sup>、この間次々に本菌に優れた抗菌力を有する抗菌剤が臨床使用されるに至っているが、本菌感染症の頻度は低下する気配がない。この統計では、一人の患者が同一菌種で何回感染を起こしても1回(1人1株)としており、一感染エピソード1株とすれば、*H. influenzae* の占める割合は更に大となる。実際、今回の研究期間に対象患者は計216回の本菌による急性増悪が確認され、この繰り返し感染を阻止しようと試みたものが今回の研究である。

MAY<sup>4)</sup>、LAPINSKYら<sup>5)</sup>は、短期間に繰り返す感染にはL型菌の関与する例が存在すると述べている。私共も、慢性気道感染症における繰り返し感染の機序として、*H. influenzae* のL型菌が関与している症例が存在するとの仮説のもとに研究を行ない、今までに*in vitro*で親株→L型菌→親株への復帰の課程が可能なること、その課程に与える増強因子について既に報告した<sup>6,7,8)</sup>。

繰り返し感染に対して私共は、今までに化学療法以外の種々の方法を検討してきたが<sup>9)</sup>、本研究ではL型菌に

よる繰り返しを想定して、抗菌剤の併用療法により繰り返し感染の阻止を試みた。すなわち、β-lactam剤により誘導されたL型菌を、細胞壁以外の部位に作用点をもつ抗菌剤を併用、または単独に使用することによってL型菌に対し、直接攻撃する化学療法により繰り返し感染を断ち切ろうと考えたわけである。その結果、方法論で述べた基準を満たす対象患者の95感染エピソードに施行し、全体で43.1%の阻止率を得た。Macrolide剤の阻止率が統計学的有意差はなかったものの、MINO、新quinolone剤の2剤に比べ低かった。この理由はβ-lactamase産生*H. influenzae*によるものではない。Macrolide剤が*H. influenzae*に臨床的抗菌力を有さないために、起炎菌となった*H. influenzae*がβ-lactamase産生菌であり、主薬剤としたβ-lactam剤が*H. influenzae*に対して無効である場合には、繰り返し感染阻止率に影響を与えることが考えられる。しかし、今回のmacrolide剤併用群にはβ-lactamase産生菌は存在せず、MINO、新quinolone剤に繰り返し感染阻止率で劣ったのはこの理由からではないことは明らかである。しかし、後2薬剤は各々単独でも*H. influenzae*に抗菌力を有しており、親株に対する抗菌力で繰り返し感染阻止率に差がついた可能性も否定できない。とすれば、β-lac-

tam 剤による化学療法を施行しても *H. influenzae* 繰り返し感染が起こるのは、 $\beta$ -lactam 剤の作用を逃れた intact な菌が肺内に存在するからであろうか。もちろん、その推察は困難であるが、本研究の対象となった患者では、 $\beta$ -lactam 剤単独による化学療法デザインでは、本菌に極めて強い抗菌力をもつ薬剤でも繰り返し感染は阻止できないにもかかわらず、本菌に臨床的抗菌力をもたない macrolide 剤の併用により繰り返し感染を阻止できる例が 31.4% も存在することから、intact な菌が肺内に存在することの否定はできないものの、それ以外の機序による繰り返し感染が充分推察可能である。

主薬剤とした  $\beta$ -lactam 剤は経口剤でも、注射剤でも繰り返し感染阻止率に有意差が認められなかった。この背景には患者の片寄りがどうか、無効例では最終的にどの組み合わせで阻止できたか検討した。その結果、 $\beta$ -lactam 剤、併用抗菌剤とも一定の傾向がないことが判明した。*H. influenzae* は *in vitro* にて、喀痰中濃度レベルの ABPC 濃度で L 型菌への誘導が可能<sup>10)</sup>であり、また喀痰中より L 型菌の分離をみた例からも<sup>11)</sup>、ABPC 以外の  $\beta$ -lactam 剤でも L 型菌は誘導され得ると思われ、この点で  $\beta$ -lactam 剤間の抗菌力の差が繰り返し感染阻止率に反映しなかったものと考えられる。

症例提示例では、 $\beta$ -lactam 剤に各々 macrolide 剤、MINO、新 quinolone 剤の併用療法を行ない、繰り返し感染阻止に有効であったのは、新 quinolone 剤のみであった。しかし、この症例のように、何度も繰り返し感染阻止を試みた例を一例ずつ検討すると、上記したように有効薬剤に一定の傾向は認められなかった。したがって、L 型菌株毎に、各薬剤に対する感受性が異なることも想定され、今後検討すべき問題点と思われる。

本研究は、繰り返し感染を1か月以上阻止した場合に、次の感染菌は例え同一菌種であっても別株であるとの仮定の基に開始した。BARENKAMP ら<sup>12)</sup>も、再発性の中耳炎で同様に1か月間で株が変わることを報告しており、彼らは L 型菌には言及していないが私共と同一の現象をみているものと考えられる。ROBERTS ら<sup>13)</sup>は喀痰から *H. influenzae* L 型菌を分離できたことと報告している。私共の症例でも喀痰から L 型菌を分離できた症例では<sup>11)</sup>、この併用療法により、繰り返し感染が止まったことは本例における L 型菌の関与を示すものである。今後は、このような繰り返し感染のうちどの程度 L 型菌が関与するのか検討する必要がある、その時点で、今回報告した薬剤の有効率に変更があることも考えられ、入院患者に限って検討した繰り返し感染阻止無効例での有意差のある再発日数のもつ意味も明らかになるものと思われる。

抗菌剤の併用療法は、臨床の場で通常に施行されてい

るが、その目的とするところは抗菌域の拡大、または抗菌力の相乗効果である。*H. influenzae* による急性増悪では、重症症例以外では多くの場合に、経口 penicillin 剤による化学療法で臨床効果が十分に期待できるものであり、本研究での併用療法の目的が従来の併用療法の考え方に属さないことは明らかである。

また、MINO、新 quinolone 剤の単独療法を13感染エピソードに用いた結果では、繰り返し感染阻止効果も併用療法と変わらないことから、今後は、これらの薬剤により *H. influenzae* 性急性増悪の治療のみならず、同菌による繰り返し感染阻止効果も期待できるものと思われる。その他の併用療法については、まだ症例が少なく、現時点では解析が困難であるが、いずれも頻りに繰り返し症例であり、この点から考えると有効率 50.0% は評価してよいと思われる。

$\beta$ -lactam 剤と macrolide 剤、MINO、新 quinolone 剤との併用療法は、今回報告した症例では *H. influenzae* 性急性増悪の治療としても無効症例がなく、また、副作用も認められなかったことより、慢性気道感染症の繰り返し *H. influenzae* 感染には有効な化学療法デザインと考えられる。

#### 文 献

- 1) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本真志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美: 慢性気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究. *Chemotherapy* 34: 316~330, 1986
- 2) 松本慶蔵: 最近の呼吸器感染症の起炎菌と治療. *Annual Review 呼吸器* 1986: 157~166, 中外医学社
- 3) 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. *感染症会誌* 48: 117~125, 1974
- 4) WANT, S. V. & J. R. MAY: Induction of L-forms of *Haemophilus influenzae in vitro*. *J. Med. Microbiol.* 8: 369~373, 1975
- 5) 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
- 6) 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳: *Haemophilus influenzae* L 型菌に及ぼす *Branhamella catarrhalis* 培養液の効果. *医学のあゆみ* 128: 159~160, 1984
- 7) SHISHIDO, H.; A. TAKAHASHI, K. MATSUMOTO, A. SAKAI, M. ISHIGURO: Growth-enhancing effect of *Branhamella catarrhalis* culture filtrates on the L-forms of *Haemophilus influenzae*. *Tohoku J. exp. Med.* 149: 261~269, 1986
- 8) SHISHIDO, H.: Growth-enhancing effect of culture filtrates of sputum isolates on the L-

- forms *Haemophilus influenzae*. Tohoku J. exp. Med. 149: 271~282, 1986
- 9) 宍戸春美, 高橋 淳, 松本慶蔵: 繰り返し感染とその予防—慢性呼吸器疾患—L型菌とその増殖因子をめぐって—。化学療法 の 領域 7: 19~28, 1986
  - 10) 高橋 淳, 宍戸春美, 松本慶蔵: *Haemophilus influenzae* の *in vitro* における L-form への低濃度 ABPC による誘導および親株への復帰。第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 岡山, 1984
  - 11) 未発表
  - 12) BARENKAMP, S. J.: Do children with recurrent *Haemophilus influenzae* otitis media become infected with a new organism or require the original strain?. J. Pediatr. 105: 533~537, 1984
  - 13) ROBERTS, D. et al.: Isolation of spheroplastic forms of *Haemophilus influenzae* from sputum in conventionally treated chronic bronchial secretion using selective medium supplemented with N-acetyl-D-glucosamine: possible reservoir for re-emergence of infection. Brit. Med. J. 289: 1409~1412, 1984

## CLINICAL EFFECTS OF COMBINATION CHEMOTHERAPY USING MACROLIDES, TETRACYCLINES, OR NEW QUINOLONES ON RECURRENT RESPIRATORY TRACT INFECTION CAUSED BY *H. INFLUENZAE*

ATSUSHI TAKAHASHI, KEIZO MATSUMOTO, HARUMI SHISHIDO,  
MORITOSHI AKIYAMA, TSUYOSHI NAGATAKE, KAZUNORI OISHI,  
NAOTO RIKITOMI, MASAKAZU TAKASUGI, TOSHIAKI YOSHIDA  
and KIWAO WATANABE

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

*Haemophilus influenzae* is the most important pathogen in patients with chronic respiratory tract infections (CRTIs). The acute exacerbation caused by *H. influenzae* is characterized recurrence at short interval in such patients.

Beta-lactam antibiotics combined with macrolides, tetracyclines, or new quinolones to prevent recurrent respiratory infections caused by *H. influenzae* in present study. Ninety five infection episodes caused by *H. influenzae* out of 216 episodes, which occurred from 1983 to 1985 in 26 patients with CRTIs, were subjected to this study.

The efficacy was defined as no *H. influenzae* infections during 1 month immediately after the combination chemotherapy. The efficacy rates were 31.4% (11/35) in combination with beta-lactam antibiotics and macrolides, 55.0% (11/20) in combination with beta-lactam antibiotics and tetracyclines, 47.1% (16/34) in combination with beta-lactam antibiotics and new quinolones, 50.0% (3/6) in other combination chemotherapy, and 43.1% (41/95) in total. No statistically significant differences were found among these four combination chemotherapy. The efficacy rates were not significantly different between intravenous administration of beta-lactam antibiotics and per oral administration, the rates being 35.3% (6/17) and 42.4% (25/29), respectively.

No side effects were observed in all the patients in this study.