

# Moraxella (Branhamella) catarrhalis 共存下における Streptococcus pneumoniae および Streptococcus pyogenes に対する cefixime の抗菌作用

山 田 俊 彦

山梨医科大学微生物学講座

横田 好子<sup>\*1)</sup>・池田 文昭<sup>1)</sup>・峯 靖弘<sup>1)</sup>・北田 孝秀<sup>2)</sup>

藤沢薬品開発研究所<sup>\*1)</sup>、医薬事業本部<sup>1)</sup>

(平成3年2月4日受付・平成3年4月18日受理)

呼吸器感染症起因菌である *Streptococcus pneumoniae* および *Streptococcus pyogenes* に対する cefixime (CFIX) の抗菌活性が  $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* が共存した場合、どのような影響を受けるかを amoxicillin (AMPC) および cefaclor (CCL) と比較検討した。AMPC の *S. pneumoniae* および *S. pyogenes* に対する抗菌活性は CFIX および CCL に比べ約 10 倍強いが、寒天重層平板法を用いた  $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *M. (B.) catarrhalis* の共存時ではこれらの菌に対するディスク阻止円は著しく縮小した。また CCL もディスク阻止円が著しく縮小したのに対し CFIX はほとんど影響を受けなかった。さらに *M. (B.) catarrhalis* の  $10^7$ cfu/ml レベル共存時において *S. pneumoniae* に対する AMPC および CCL の殺菌作用が著しく低下したが、CFIX はほとんど変動しなかった。すなわち、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *M. (B.) catarrhalis* の共存は AMPC および CCL を失活させ、起因菌である *S. pneumoniae* および *S. pyogenes* に対する殺菌作用の低下をもたらす可能性を明らかにした。CFIX は *M. (B.) catarrhalis* の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼに極めて安定でかつ、強い抗菌活性を有することから *M. (B.) catarrhalis* が混在する呼吸器感染症に対する有用な治療薬と考えられる。

**Key word:** *M. (B.) catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, 寒天重層平板法, 抗菌作用, cefixime

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株は 1980 年以降増加の傾向にあり、最近ではほとんどの施設で 80% 以上に達している<sup>1-4)</sup>。*M. (B.) catarrhalis* は *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* との混合感染が多いが、単独での呼吸器感染例も多くみられる<sup>5-11)</sup>。また本菌は *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* および *Pseudomonas aeruginosa* に次ぐ第 5 番目の呼吸器感染起因菌に位置付けられているが<sup>12)</sup> *H. influenzae* および *S. pneumoniae* について第 3 位に位置するとも報告されている<sup>2,9,13)</sup>。一方、これらの臨床報告例をみると *S. pneumoniae* あるいは *H. influenzae* 等の感染起因菌に対し、本来抗菌活性を充分持っているはずの抗菌剤による治療がしばしば無効あるいは難治という症例がみられる<sup>6,14,15)</sup>。そのような症例の多さは  $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *M. (B.) catarrhalis* が混在しているケースが観察される。我々は  $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *M.*

*(B.) catarrhalis* が共存した場合に *S. pneumoniae* および *S. pyogenes* に対する抗菌剤の作用がどのように影響されるかを amoxicillin, cefaclor および cefixime を用い検討した。

## I. 実験材料および方法

### 1. 菌 株

1987～1989 年に臨床材料から分離された *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* および *M. (B.) catarrhalis* を用いた。

### 2. 薬 剤

抗菌剤として amoxicillin (AMPC, 藤沢薬品), cefaclor (CCL, 塩野義製薬) cefixime (CFIX, 藤沢薬品) および nalidixic acid (NA, 半井化学) を用いた。

### 3. 感受性ディスク

1 濃度法 (30  $\mu$ g) の昭和ディスクを用いた。

## 4. MICの測定

日本化学療法学会標準法に従い、寒天平板希釈法を用いた。すなわち *S. pneumoniae* および *S. pyogenes* に対しては前培養培地に5%ウマ血清加 Mueller Hinton broth (MHB) を用い、測定用培地には5%ウマ脱繊維血液加 MH agar (MHA, Difco) を用い 37°C, 18時間培養した。また *M. (B.) catarrhalis* には MHB を前培養培地に、MHA を測定培地とし 37°C, 18時間培養後発育の有無を判定した。

## 5. ディスク感受性

測定培地に5%ウマ脱繊維血液加 MHA の 10 ml をシャーレに流し固めた。一方、被検菌を McFaland 0.5 に調製し、その 0.1 ml をコンラージ棒で表面塗抹した後感受性ディスクをのせ 37°C, 18時間培養後阻止円を測定した。

## 6. 寒天重層平板法によるディスク阻止円

McFaland 0.5 に調製した  $\beta$ -ラクタマーゼ産性 *M. (B.) catarrhalis* No.6017 を  $10^7$  cfu/ml となるよう MHA に接種し、シャーレに 5 ml 分注して固めた。培地表面を乾燥後 5%ウマ脱繊維血液加 MHA を 5 ml 重層し固めた。この寒天平板上に *S. pneumoniae* の McFaland 0.5 に調整した菌液 0.1 ml を滴下し、コンラージ棒で表面塗抹した後ディスクをのせ 37°C, 18時間培養した。Control として *M. (B.) catarrhalis* を含まない *S. pneumoniae* 単独の寒天重層平板法についても実施し、阻止円を測定した。*S. pyogenes* についても同様に行った。

7. *M. (B.) catarrhalis* の  $\beta$  ラクタマーゼの調製と活性の測定(1)  $\beta$  ラクタマーゼ粗酵素の調製

*M. (B.) catarrhalis* を AMPC 1  $\mu$ g/ml 含有の MHA plate 上に一面に塗抹し一夜培養後、菌体を M/15 リン酸緩衝液 (pH 7.0) に懸濁し、8,000 rpm, 10分遠心洗浄後、沈査に同緩衝液の 1.5 ml を加え懸濁後氷冷下で超音波処理 (クボタ製, In-sonator Model 200 M, 強度 6, 1分) 後 10,000 rpm, 20分遠心し、上清液を粗酵素液とした。粗酵素のタン白濃度は bovine serum albumine を標準液として Bradford の方法<sup>10)</sup>で測定した。

(2)  $\beta$  ラクタマーゼ活性の測定

被検薬剤 3 ml (final conc. 50  $\mu$ g/ml) に粗酵素液 50  $\mu$ l を添加し、37°C で静置した。日立分光光度計にて分解初速度を測定し 1 分間にタン白 mg 当たりが分解する薬剤の  $\mu$ M で表示した ( $\mu$ M/min/mg protein)。また基質特異性は AMPC の加水分解初速度を 100 とした時の相対分解速度で表示した。

## 8. 殺菌作用

*S. pneumoniae* No. 6001 および *M. (B.) catarrhalis* No. 6017 を用いた。5%ウマ血清加 MHB に各濃度の薬剤と菌を加え 10%CO<sub>2</sub> 下で静置培養し経時的にサンプリングした。生菌数測定用培地は両菌の感受性の差を利用し、*S. pneumoniae* の測定には NA 10  $\mu$ g/ml 含有 5%ウマ血液加 MHA plate を、*M. (B.) catarrhalis* の測定には AMPC 1  $\mu$ g/ml 含有 MHA

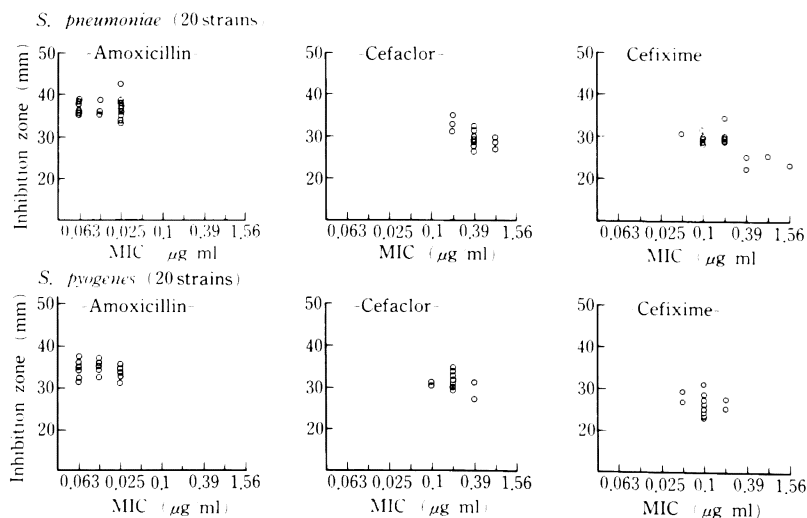


Fig. 1. Relationship between sensitivity of agar dilution and disk diffusion methods.

plate を用い希釈菌液 0.1 ml を滴下し、コンラージ棒で表面塗抹し培養後生菌数を測定した。

## II. 結 果

### 1. 寒天平板希釈法とディスク法の感受性相関

*S. pneumoniae* 20 株および *S. pyogenes* 20 株に対する各種薬剤の MIC とディスク法による阻止円の相関を示した (Fig. 1)。

AMPC は *S. pneumoniae* に対し MIC が 0.063 か

ら 0.025  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、ディスク阻止円も 35 mm 以上を示した。CCL は MIC が 0.2 ~ 0.78  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、ディスク阻止円もそれに対応して 35 ~ 27 mm の範囲にあった。また CFIX の MIC は 0.05 ~ 1.56  $\mu\text{g/ml}$  の比較的広範囲に分布し、32 ~ 23 mm の阻止円を示した。一方、*S. pyogenes* に対しても AMPC は *S. pneumoniae* と同様に 0.025  $\mu\text{g/ml}$  以下の強い抗菌活性を示した。CCL は MIC が 0.2  $\mu\text{g/ml}$

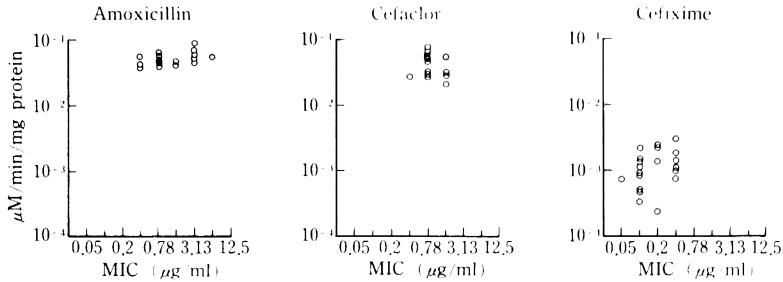


Fig. 2. Sensitivity distribution and  $\beta$ -lactamase activity of 20 strains of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

Table 1. Substrate profiles of  $\beta$ -lactamase of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*

Strain no.	Relative rate of hydrolysis		
	Amoxicillin	Cefaclor	Cefixime
4004	100	114	1.6
4005	100	161	1.8
4012	100	77	2.9
4013	100	103	4.5
4014	100	131	1.3
4015	100	105	2.3
4016	100	109	4.8
4017	100	89	3.0
4019	100	57	1.9
6003	100	70	5.1
6004	100	57	1.5
6005	100	71	2.2
6006	100	51	0.7
6007	100	63	3.3
6010	100	76	1.8
6013	100	69	1.3
6014	100	54	0.5
6015	100	53	3.0
6016	100	57	2.9
6017	100	104	2.2

Note: Substrate hydrolysis was measured spectrometrically with an arbitrary value of 100 for the rate of hydrolysis of amoxicillin (50  $\mu\text{g/ml}$ ).

にほぼ集中し、CFIX は 0.1  $\mu\text{g/ml}$  に集中した。これらの MIC とディスク阻止円径はおおむね負の相関を示した。

2. *M. (B.) catarrhalis* の薬剤感受性と  $\beta$ -ラクタマーゼの基質特異性

*M. (B.) catarrhalis* に対する各薬剤の MIC と  $\beta$ -ラクタマーゼ活性の相関を示した (Fig. 2)。

*M. (B.) catarrhalis* に対し AMPC の MIC は 0.39 ~ 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に分布するが、本剤を基質とする  $\beta$ -ラクタマーゼ活性は  $3.8 \sim 5.9 \times 10^{-2} \mu\text{M/min/mg}$  protein に集中し、CCL に対しては 0.39 ~ 1.56  $\mu\text{g/ml}$  の MIC の分布に対し  $2.3 \sim 6.8 \times 10^{-2} \mu\text{M/min/mg}$  protein に、また CFIX は 0.05 ~ 0.39  $\mu\text{g/ml}$  の MIC の分布に対し、 $9.6 \times 10^{-4} \sim 3.0 \times 10^{-3} \mu\text{M/min/mg}$  protein に分布した。すなわち、*M. (B.) catarrhalis* 20 株に対する各薬剤の MIC は 2 ~ 4 管の幅があるのに対し  $\beta$ -ラクタマーゼ活性は菌株間で大きなバラツキはなかった。

また相対分解速度から CCL は AMPC と同様よく分解されるが、CFIX は非常に分解されにくい薬剤であることが明らかとなった (Table 1)。

3. *M. (B.) catarrhalis* 共存下における *S. pneumoniae* および *S. pyogenes* のディスク感受性

寒天重層平板法を用い、*S. pneumoniae* あるいは *S. pyogenes* 単独時のディスク阻止円と、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *M. (B.) catarrhalis* が下層に存在した時における阻止円を比較した。

*S. pneumoniae* に対し、AMPC は抗菌活性を反映

して大きな阻止円を形成したが (Fig. 3, 写真左) *M. (B.) catarrhalis* が下層に存在することにより *S. pneumoniae* の阻止円は著しく縮小した (Fig. 3, 写真右)。この縮小傾向は CCL についても認められたが、CFIX はその影響がきわめて小さかった。*S. pneumoniae* 20 株についてその阻止円を測定した結果を Fig. 4 に示した。すなわち、*M. (B.) catarrhalis* が共存すると、*S. pneumoniae* に対し阻止円を形成し

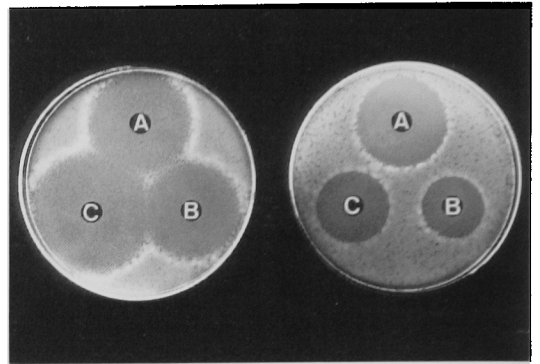


Fig. 3. Photographs of disk sensitivity by agar double-layer method of *Streptococcus pneumoniae* on a basal layer of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. Photograph (left) shows monolayer of *Streptococcus pneumoniae* and (right) double layer of *Streptococcus pneumoniae* on a basal layer of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. A, cefixime; B, cefaclor; C, amoxicillin.

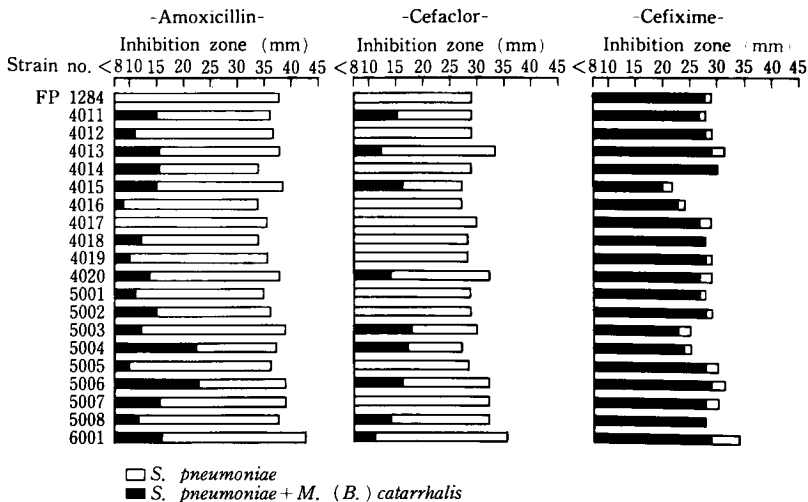


Fig. 4. Disk sensitivity by agar double-layer method of *Streptococcus pneumoniae* on a basal layer of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

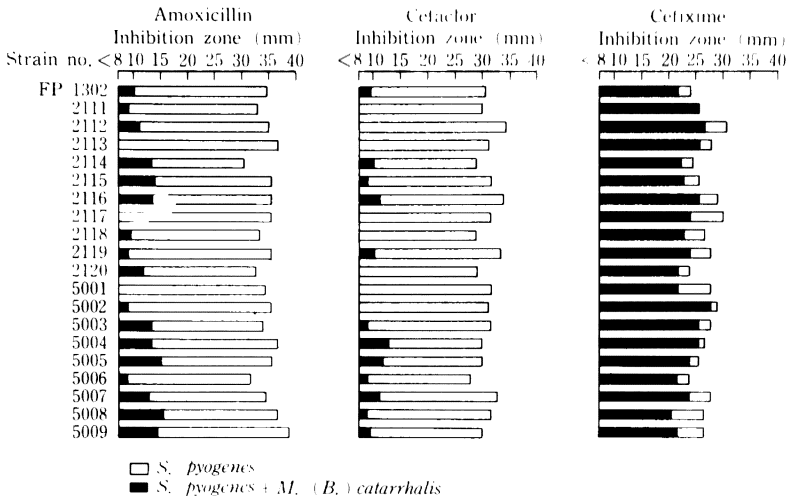


Fig. 5. Disk sensitivity by agar double-layer method of *Streptococcus pyogenes* on a basal layer of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

なかった株は AMPC に対し 2/20 株で、CCL に対し 11/20 株、CFIX では 0/20 株であった。したがって、CFIX の *S. pneumoniae* 単独に対する阻止円は AMPC のそれより大きくはなかったが *M. (B.) catarrhalis* が共存しても阻止円径が影響されることはなく安定していた。*S. pyogenes* に対しても同様の傾向が認められた (Fig. 5)。

#### 4. *S. pneumoniae* と *M. (B.) catarrhalis* の混合培養における殺菌作用

(1) *M. (B.) catarrhalis* の菌量による AMPC の殺菌作用への影響

*M. (B.) catarrhalis* の菌量によって *S. pneumoniae* に対する AMPC の殺菌作用がどのように影響をうけるかを検討した (Fig. 6)。*M. (B.) catarrhalis* の  $7 \times 10^5$  cfu/ml が共存した場合、*S. pneumoniae* に対する AMPC の殺菌作用は 1 MIC ( $0.025 \mu\text{g/ml}$ ) でも影響を受けなかったが、*M. (B.) catarrhalis* の  $1 \times 10^7$  cfu/ml の共存下では *S. pneumoniae* に対する AMPC の作用は 4 MIC ( $0.1 \mu\text{g/ml}$ ) でも明らかに低下を示した。

(2) *M. (B.) catarrhalis* の  $10^7$  cfu/ml 共存下での殺菌作用の薬剤比較

AMPC、CCL および CFIX の殺菌作用を *S. pneumoniae* 単独の場合と比較した (Fig. 7)。

*S. pneumoniae* に対する AMPC の MIC は  $0.025 \mu\text{g/ml}$  ときわめて抗菌活性が強く、また 1 MIC レベルで強い殺菌作用を示した。CCL および CFIX は共に MIC が  $0.2 \mu\text{g/ml}$  であるが、CCL は 2 MIC、

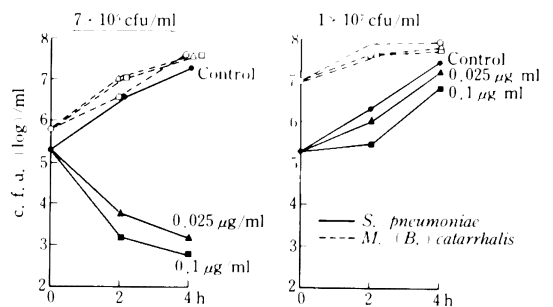


Fig. 6. Bactericidal activity of amoxicillin against *Streptococcus pneumoniae* in the presence of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* of  $7 \times 10^5$  cfu/ml or  $1 \times 10^7$  cfu/ml.

CFIX は 1 MIC でそれぞれ殺菌的に作用した。これに対し *M. (B.) catarrhalis* が  $1.0 \times 10^7$  cfu/ml 共存した時の AMPC および CCL の *S. pneumoniae* に対する殺菌作用は著しく低下し、AMPC は 16 MIC で、CCL は 8 MIC でも殺菌作用は認められなかった。一方、CFIX は 1 MIC では静菌的であるものの、2 MIC 以上で殺菌的に作用した。

このような殺菌作用の挙動の差異として、*M. (B.) catarrhalis* に対する MIC (AMPC; 3.13, CCL; 1.56, CFIX;  $0.39 \mu\text{g/ml}$ ) および本菌の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性の差が挙げられる。

### III. 考 察

*M. (B.) catarrhalis* は永い間口腔常在菌として扱われてきたが、1980 年代になり  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株

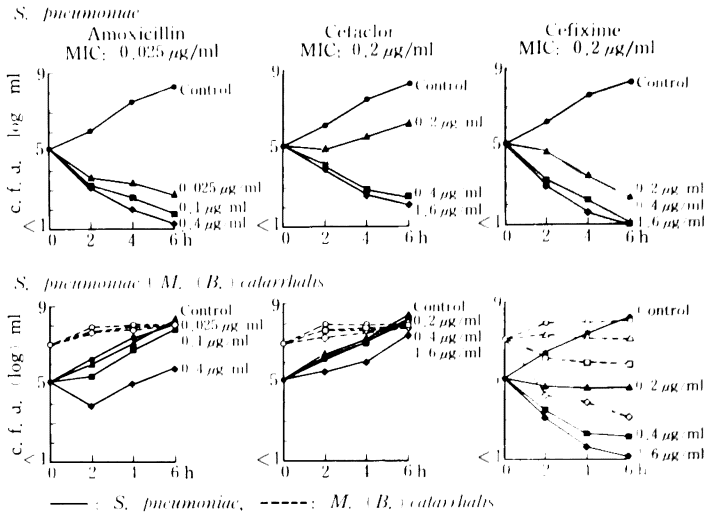


Fig. 7. Bactericidal activity of antibiotics against *Streptococcus pneumoniae* in the presence of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* of  $1 \times 10^7$  cfu/ml.

の増加に伴い、小児の中耳炎や副鼻腔炎および成人の下気道感染症の主要起因菌の一つとして定着してきた。*M. (B.) catarrhalis* が明らかに起炎性を伴って呼吸器感染症を惹起することについては、松本らの長年にわたる精力的な研究の報告がある<sup>5,6,7)</sup>。すなわち臨床所見と共に喀痰の炎症細胞診および *M. (B.) catarrhalis* の喀痰定量培養を基本とした一連の判定規準から本菌による感染が通常の *H. influenzae* による呼吸器感染症と何ら変わらないというものである。さらに *M. (B.) catarrhalis* による急性下気道感染をおこした患者血清は *M. (B.) catarrhalis* の P-protein に対する抗体が上昇していること<sup>17)</sup> *M. (B.) catarrhalis* がそのような患者血清に殺菌されにくく<sup>18)</sup> phagocytic system で貪食殺菌されにくいという病原性に関する報告もみられる<sup>19)</sup>。1976～1985年の症例報告をみると *M. (B.) catarrhalis* による呼吸器感染症の約80%は慢性呼吸器感染の急性増悪症例であり<sup>6,7)</sup>、小児の急性中耳炎や急性副鼻腔炎は *S. pneumoniae* や *H. influenzae* について本菌が主要な原因をなしている<sup>8,15)</sup>。一方、*M. (B.) catarrhalis* は健康者の咽頭擦過材料から検出されなかったという報告もあるが<sup>20)</sup> 12月から4月の期間において年齢別に調査した M. Vaneechoutte らの成績をみると<sup>21)</sup> 10歳未満の学童の唾液や咽頭擦過材料から約50%に *M. (B.) catarrhalis* が検出されるが、11～60歳ではわずか5%にすぎない。しかし60歳以上では再び約30%に増加する

という興味ある報告をしている。このことは小児の急性中耳炎や急性副鼻腔炎あるいは高齢者の慢性気管支炎に *M. (B.) catarrhalis* が起因していることと密接な関連があることを示唆している。*M. (B.) catarrhalis* の分離株に占める  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の急激な増加は多くの施設で報告されている。その原因として  $\beta$ -ラクタム剤の頻用説もあるが明らかなることはまだわかっていない。ただ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *M. (B.) catarrhalis* が単独で、あるいは他の起因菌と混合で呼吸器感染材料から分離される頻度が非常に高いことは多くの報告にみられるとおりで<sup>7,14,22)</sup>。特に小児の急性中耳炎や急性呼吸器感染起因菌には *S. pneumoniae* および *S. pyogenes* が占める比率は高く、first choice に AMPC や ABPC が使用され著効症例が多い反面、無効あるいは難治症例もみられる。本実験の目的は  $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *M. (B.) catarrhalis* が共存すると他の起因菌に感受性を示す薬剤が不活化され、本来発揮しうるはずの抗菌作用を著しく損なうことを直接的に判定する簡易な方法によって提示したことにある。すなわち、*M. (B.) catarrhalis* を下層に、*S. pneumoniae* を上層とした寒天重層平板法を用い、*S. pneumoniae* のディスク感受性の変動を調べると AMPC および CCL は *S. pneumoniae* 単独に比べ阻止円が著しく縮小したのに対し CFIX は影響されなかった。また AMPC の殺菌作用におよぼす *M. (B.) catarrhalis* の菌量の影響を検討したところ *M.*

(*B. catarrhalis*) の  $7 \times 10^5$  cfu/ml レベルの共存では殺菌力の低下はほとんど起こらなかったが、 $10^7$  cfu/ml 以上のレベルでは明らかに活性が低下することを確認した。その程度は *S. pneumoniae* 単独に対し、AMPC, CCL および CFIX はいずれも 1 ないし 2 MIC で殺菌的であったにもかかわらず、*M. (B.) catarrhalis* が共存すると AMPC は 16 MIC (0.4  $\mu$ g/ml), CCL は 8 MIC (1.6  $\mu$ g/ml) でも殺菌作用を失っていた。これに対し  $\beta$ -ラクタマーゼに安定な CFIX は 1 MIC (0.2  $\mu$ g/ml) で殺菌作用は低下したものの 2 MIC では顕著な殺菌作用を示した。このような現象は呼吸器感染の喀痰から *M. (B.) catarrhalis* が  $10^7$  cfu/ml 以上の菌量で分離されるケースが多いこと<sup>7)</sup>、ABPC あるいは AMPC による治療後の喀痰から薬剤が検出されなかった無効例<sup>10,14)</sup> に本菌の  $\beta$ -ラクタマーゼが深く関わっている可能性を示唆するものと考えられる。

*M. (B.) catarrhalis* は多くの臨床報告例にみられるように直接的起因菌にもなりうるが、本菌を含め  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の共存は間接的にも他の起因菌の化学療法の成否に大きく関与していることも事実である。千葉ら<sup>23)</sup>の報告では喀痰から *M. (B.) catarrhalis* 以外の菌による  $\beta$ -ラクタマーゼ活性を認めた症例において、抗菌剤非投与群 ( $\beta$ -ラクタマーゼ活性保有率: 30.3%) よりも抗菌剤投与群 (73.1%) のほうが  $\beta$ -ラクタマーゼ活性保有率が高く、しかも高い活性を示した症例は  $\beta$ -ラクタマーゼに不安定な薬剤が投与されていた。このことは起因菌以外の菌の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼが間接的に起因菌を保護し、その病原性が増強された可能性を示唆していると述べている。

最近開発された経口セフェム剤は CFIX をはじめ ceftoram pivoxil および cefpodoxime proxetil はいずれも  $\beta$ -ラクタマーゼに安定な薬剤であるが、*M. (B.) catarrhalis* の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性については基質特異性をはじめ酵素学的な検討も必要であろう。いずれにしても  $\beta$ -ラクタマーゼ産生の *M. (B.) catarrhalis* が高頻度に分離される現在、 $\beta$ -ラクタマーゼに安定かつ本菌に対する抗菌活性が強いことと並行して、*S. pneumoniae* および *S. pyogenes* に対しても充分な抗菌活性を有する薬剤の選択が必要であると考えられる。

稿を終えるに当たり本実験に御協力いただいた横谷悦子および寺谷紀子の両氏に感謝します。

#### 文 献

1) 永武 毅, 力富直人, 田尾 操, 渡辺貴和雄, ムバ

キ・シラアラ, 松本慶蔵: 最近問題の呼吸器感染症の化学療法 a. ブランハメラ・カタラーリス。日本臨床 45: 604 ~ 610, 1987

- 2) 馬場駿吉: 上気道細菌感染の成立機序とその臨床。第 89 回日本耳鼻咽喉科学会総会宿題報告, p 60 ~ 63, 1987
- 3) Marchant C D: Spectrum of Disease Due to *Branhamella catarrhalis* in Children with Particular Reference to Acute Otitis Media. The American J. Med. 88 (Sup. 5 A), 15 S ~ 19 S, 1990
- 4) Jorgensen J H, Doern G V, Maher L A, Howell A W, Redding J S: Anti microbial Resistance among Respiratory Isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae* in the United States. Antimicrob. Agent and Chemoth. 34 (11) 2075 ~ 2080, 1990
- 5) 松本慶蔵, 永武 毅, 渡辺貴和雄: *Branhamella catarrhalis* 慢性呼吸器感染症。日本医事新報 No. 2961, 31 ~ 34, 1981
- 6) 永武 毅, 松本慶蔵, 力富直人, 渡辺貴和雄: ブランハメラ感染症—呼吸器感染症における  $\beta$ -lactamase 産生菌の急増とその臨床像—医学のあゆみ 131: 823 ~ 826, 1984
- 7) 永武 毅: ブランハメラ・カタラーリス (*Branhamella catarrhalis*) による各種呼吸器感染症—病態と起炎性に関する臨床的解析—。感染症学雑誌 62 (2), 97 ~ 107, 1988
- 8) Bluestone C D: Otitis Media and Sinusitis in Children Role of *Branhamella catarrhalis*. Drug 31 (Sup. 3) 132 ~ 141, 1986
- 9) Sarubbi F A, Myers J W, Milliams J J, Shall C G: Respiratory Infections Caused by *Branhamella catarrhalis*. America. J. Med. 88 (Sup 5 A), 9 S ~ 14 S, 1990
- 10) Wright P W, Wallace R J, Shephero J R: A descriptive Study of 42 Cases of *Branhamella catarrhalis* Pneumonia. The American J. Medicia 88 (Sup 5 A), 2 s ~ 8 s, 1990
- 11) Davies B I, Maesen F P V: Epidemiological and Bacteriological Findings on *Branhamella catarrhalis* Respiratory Infections in The Netherland. Drugs 31 (Sup. 3) 28 ~ 33, 1986
- 12) 渡辺 彰: 呼吸器感染症の病態と起因菌および薬剤感受性。Prog. Med. 10: 2517 ~ 2523, 1990
- 13) 井出政利, 隆杉正和, 吉田俊二郎, 森健一郎, 持永俊一, 吉田俊昭, 松本慶蔵: 外来の塵肺症患者における喀痰中 *Branhamella catarrhalis* の意義。感染症学雑誌 63 (4) 363 ~ 368, 1989
- 14) Wardle J K: *Branhamella catarrhalis* as an Indirect Pathogen. Drug (Sup 3) 93 ~ 96, 1986
- 15) Shurin P A, Van Have G F: Therapy of Acute Otitis Media Caused by *Branhamella catarrhalis*. Preliminary Report. Drugs 31 (Sup. 3): 122 ~ 124, 1986
- 16) Bradford M M: A rapid and Sensitive Method for

- the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing The Principle of Protein-dye Binding. *Anal. Biochem.* 72: 248 ~ 254, 1976
- 17) Chi D S, Verghese A, Moore C, Hamati F, Berk S L: Antibody Response to P-protein in Patients with *Branhamella catarrhalis* Infections. *America. J. Med.* 88 (Sup. 5 A), 25 S ~ 27 S, 1990
- 18) Jordan K L, Shirley H Berk: A Comparison of Serum Bactericidal Activity and Phenotypic Characteristics of Bacteremic, Pneumonia-Causing Strains, and Colonizing Strains of *Branhamella catarrhalis*. *America. J. Med.* 88 (Sup. 5 A), 28 S ~ 32 S, 1990
- 19) Toews G B, Michigan A A, Hansen E J, Strieter R M: Pulmonary Host Defenses and Oropharyngeal Pathogens. *America. J. Med.* 88 (Sup. 5 A) 20 S ~ 24 S, 1990
- 20) 早瀬 満, 大谷信夫: ブランハメラ。化学療法の領域 1: 988 ~ 993, 1985
- 21) Vaneechoutee M, Verschragen G, Claeys G, Weise B, Abeele A M V D: Respiratory Tract Carrier Rates of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* in Adult and Children and Interpretation of the Isolation of *M. catarrhalis* from Sputum. *J. Clin. Microbiol.* 28 (12), 2674 ~ 2680, 1990
- 22) 小林武弘, 稲垣光昭, 馬場駿吉: ブランハメラ・カタラーリス, 耳鼻咽喉科感染症。化学療法の領域 7: 719 ~ 725, 1991
- 23) 千葉潤一, 加藤美和, 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 本宮雅吉: 喀痰内の  $\beta$ -lactamase 活性に関する研究 (I) 喀痰分離株および喀痰内の  $\beta$ -lactamase 活性の相関と間接病原の意義。Chemotherapy 37: 1031 ~ 1039, 1989

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEFIXIME AGAINST *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* AND *STREPTOCOCCUS PYOGENES* IN THE PRESENCE OF *MORAXELLA (BRANHAMELLA) CATARRHALIS*

Toshihiko Yamada<sup>1)</sup>, Yoshiko Yokota<sup>2)</sup>, Fumiaki Ikeda<sup>2)</sup>,  
Yasuhiro Mine<sup>2)</sup> and Takahide Kitada<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Microbiology, Yamanashi Medical College, Yamanashi, Japan

<sup>2)</sup> Product Development Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

<sup>3)</sup> Product Planning and Promotion, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

We compared the antibacterial activity of cefixime with amoxicillin and cefaclor against *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* in the presence of  $\beta$ -lactamase-producing-*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. The antibacterial activity of amoxicillin against *S. pneumoniae* and *S. pyogenes* was about 10 times stronger than that of cefixime or cefaclor. The inhibition zones of amoxicillin and cefaclor disks against *S. pneumoniae* and *S. pyogenes* on the basal layer of *M. (B.) catarrhalis* were markedly reduced by agar double-layer method. In contrast, the inhibition zones of cefixime disks were hardly affected. The bactericidal activity of amoxicillin and cefaclor against *S. pneumoniae* was markedly reduced in the presence of *M. (B.) catarrhalis*, ( $10^7$  cfu/ml) but that of cefixime hardly at all. The bactericidal activity of amoxicillin and cefaclor against *S. pneumoniae* and *S. pyogenes* was clearly reduced by inactivating both drugs by  $\beta$ -lactamase-producing *M. (B.) catarrhalis*. Since cefixime is extremely stable to  $\beta$ -lactamase of *M. (B.) catarrhalis* and has potent antibacterial activity against the same organisms, cefixime seems to be a useful drug against *S. pneumoniae* and *S. pyogenes* in the presence of *M. (B.) catarrhalis*.