

【原著・症例報告】

ニューキノロン薬耐性 *Haemophilus influenzae* による
感染増悪を呈した慢性気管支炎の一症例

二木 芳人・渡邊 信介・玉田 貞雄
橋口 浩二・中島 正光・松島 敏春
川崎医科大学呼吸器内科*

(平成 9 年 6 月 9 日受付・平成 9 年 9 月 11 日受理)

慢性気管支炎を有する 79 歳の男子が、*Haemophilus influenzae* による感染増悪を繰り返していた。当初の分離菌はディスク感受性で ofloxacin に感受性の報告を受けており、ニューキノロン系薬の治療で小康を得ていたが、今回、経口セフェム系薬での治療は奏功せず、菌も存続した。本症例は AM-1155 と levofloxacin による二重盲検比較試験に組み入れられ治療されたが、これも満足な治療効果は得られず菌の消失も認められなかった。治療中および治療後の分離菌はディスク感受性で ofloxacin に耐性を示し、その MIC は 2~32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とニューキノロン薬耐性を示した。

Key words: ニューキノロン薬耐性, *H. influenzae* 下気道感染症

ニューキノロン系薬は、近年呼吸器感染症やその他の領域で幅広く使用されており、時にその抗菌活性は慢性下気道感染症における主要病原菌である *Haemophilus influenzae* や *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* にはきわめて強力であり、良好な喀痰内移行性などの特性とも合わせて、その第一次選択治療薬としての評価はきわめて高い。我々の経験においても、ニューキノロン系薬の *H. influenzae* 呼吸器感染症での有用性は、他の経口治療薬に比しても高く、特に宿主側感染防御機構の障害が高度でない限り、ほぼ 100% の有効性が期待できると考えられる。今回、繰り返し感染増悪を示した慢性気管支炎の 1 症例で、ニューキノロン系薬による治療で十分な効果が得られず、その喀痰よりニューキノロン系薬耐性 *H. influenzae* を確認することができたので、貴重な症例と考え以下に報告する。

I. 症 例

症例は 79 歳男子。慢性気管支炎および慢性肺気腫の診断で、平成 3 年 4 月より川崎医科大学呼吸器内科外来にて経過観察治療中であった。平成 4 年 4 月からは、roxithromycin (RXM) による少量長期療法が実施されており、これによってきわめて良好なコントロールが得られ、感染増悪の回数は著減していた。平成 6 年に入って RXM 少量長期療法を中止したが、平成 7 年 3 月ごろより膿性痰、咳嗽が増加傾向を示し、同年 7 月 21 日の喀痰より *H. influenzae* が分離された。同株は感受性試験で ofloxacin (OFLX) を含むすべての薬剤に感受性であり、tosufloxacin (TFLX) が投与された。TFLX 治療により臨床症状は軽快したが不十分であり、患者の希望もあって RXM 少量長期療法 (1 日 150 mg)

が再開された。その後も約 3 か月間にわたって断続的に TFLX による治療が行われていたが、平成 8 年 1 月ごろからは発熱 (37℃台) を伴う感染増悪がみられるようになった。平成 8 年 2 月 26 日には膿性痰、咳嗽、37℃台の発熱の持続と軽度の呼吸困難を訴え、当日の喀痰から *H. influenzae* が分離された。本株もすべての抗菌薬に感受性であったので、cefditoren pivoxil (CDTR-PI) が選択され、1 日 300 mg 分 3 が処方された。しかし、事後の間診で明らかになったことだが、患者は自らの判断で CDTR-PI を 1 日 100~200 mg 内服で 1 か月間用いており、その結果、本療法は奏功せず、3 月 25 日の再診時にはむしろ悪化傾向にあった。同日より本例は、AM-1155 と levofloxacin (LVFX) の二重盲検比較試験に組み入れられ治療を開始した。治療 1 週目の評価では、解熱傾向、膿性痰の性状、量の改善などが得られ、末梢血白血球数や CRP 値も正常化しており、有効かと考えられたが、2 週後の来院時には、再び症状、検査の悪化を認めた。治験のために中断していた RXM 少量長期療法を再開し、その後それ以上の悪化を認めず抗菌薬療法は追加されなかった (Fig. 1)。

治験薬投与前の喀痰から分離された *H. influenzae* は OFLX 感受性 (ディスク法) であったにもかかわらず、投与中 (1 週目) および投与終了時に分離された株はいずれも OFLX のみに耐性を示していた。これらの分離株の MIC は、Table 1 に示すごとく、治療前の分離株はほとんどの抗菌薬に良好な MIC 値を示していたが、治療後では LVFX には 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、AM-1155 には 2

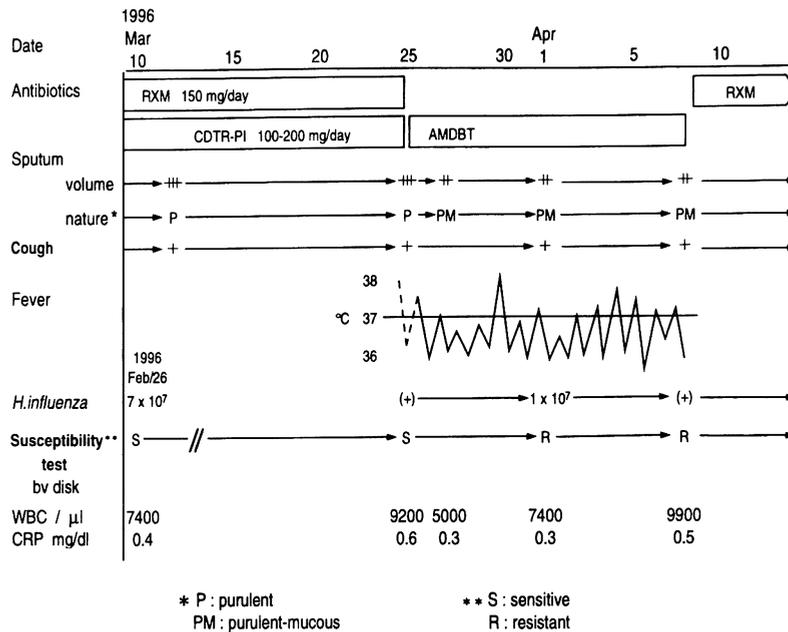


Fig. 1. Clinical course of the case.

Table 1. MICs of various antibiotics against fluoroquinolone-resistant *Haemophilus influenzae*

Antibiotic	MICs ($\mu\text{g/ml}$) [*]	
	before	after the therapy
Ofloxacin	1	8
Levofloxacin	0.5	4
Sparfloxacin	0.5	2
Tosufloxacin	2	16
Ciprofloxacin	1	4
Norfloxacin	4	32
AM-1155	0.25	2
Roxithromycin	16	4
Cefditoren	0.5	0.25
Cefaclor	32	16
Ampicillin	1	0.25

^{*}MICs were determined by the microplate broth dilution method.

$\mu\text{g/ml}$ と活性の低下がみられ、その他のニューキノロン系薬にもなべて高い値を示しており、特に直前に使用されていた TFLX には $16 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性であった。いずれの菌も β -ラクタマーゼの産生は陰性で、ampicillin には感受性であった。

本例はその後、平成 8 年 5 月には clavulanic acid/amoxicillin の治療を受けており、一時耐性 *H. influenzae* は消失していたが、同年 7 月には再び耐性株による増悪を来し、現在に至るまでしばしば感染増悪を繰り返している。

II. 考 察

H. influenzae は呼吸器感染症における重要な病原菌の 1 つであり、ときには慢性気道疾患の感染増悪や、

ウイルス性上気道感染後の二次細菌感染の起炎菌としてはもっとも頻度の高いものと考えられている。ただし本菌は β -ラクタマーゼ産生によって一部の β -ラクタム系抗菌薬には耐性を示すが、 β -ラクタマーゼ阻害剤配合型の薬剤や、新しいタイプのセフェム系薬には良好な感受性を示し、経口薬でも中等症以下の感染には十分対応し得ると考えられる。さらに、ニューキノロン系薬は、norfloxacin や enoxacin など本来 *H. influenzae* には抗菌活性のやや低い誘導体はみられるものの、ほとんどがきわめて強力な活性を示し、喀痰移行性の優れた点を含めて、*H. influenzae* 感染症での第一次選択薬としての高い有用性は異論のない点である。

しかし、現実に過去のニューキノロン系薬の開発時点での基礎的成績を各々の新薬シンポジウム報告からみると、OFLX に $1 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上の高い MIC を示す株も、ごくわずかではあるが散見される (Table 2)。当院の過去 3 年間の臨床分離 *H. influenzae* 853 株のディスク感受性試験結果でも、本例からの分離株を除いて耐性と判定されているものはなく、その頻度は現段階ではきわめて低率と考えられる。本邦においては、ニューキノロン耐性 *H. influenzae* による感染症例の報告はまだみられていないが、同じくニューキノロン系薬の新薬シンポジウム報告における臨床成績では、若干の *H. influenzae* 感染症例での治療不成功例の報告もあり、このうちの何例かは耐性菌による可能性もあると考えられる。他方海外においては、1993 年に Barriere ら¹⁾ が、重症複合免疫不全症と気管支拡張症を有する患者で、繰り返し ciprofloxacin (CPFX) によ

Table 2. MIC ranges and ofloxacin resistance rate of clinically isolated *Haemophilus influenzae* in various clinical trials of fluoroquinolones in Japan

Fluoroquinolones	Reported year	MIC range ($\mu\text{g/ml}$) of		Ofloxacin* resistant strains
		test drug	ofloxacin	
Norfloxacin	1980	$\leq 0.05 \sim 3.13$	—	—
Ofloxacin	1982	$\leq 0.05 \sim 1.56$	$< 0.05 \sim 1.56$	6/115
Enoxacin	1983	$\leq 0.05 \sim 12.5$	—	—
Ciprofloxacin	1984	$\leq 0.0125 \sim 0.1$	$\leq 0.0125 \sim 3.13$	3/115
Tosufloxacin	1987	$\leq 0.025 \sim 0.2$	$\leq 0.025 \sim 1.56$	1/250
Lomefloxacin	1987	$\leq 0.05 \sim 0.78$	$\leq 0.05 \sim 0.1$	0/128
Fleroxacin	1989	$\leq 0.025 \sim 3.13$	$\leq 0.025 \sim 1.56$	1/270
Sparfloxacin	1990	$\leq 0.003 \sim 0.2$	$\leq 0.0063 \sim 0.2$	0/391
Levofloxacin	1991	≤ 0.05	$\leq 0.05 \sim 0.39$	0/ 56
Temafloxacin	1991	$\leq 0.025 \sim 1.56$	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0/454
Grepafloxacin	1993	$\leq 0.063 \sim 0.125$	$\leq 0.063 \sim 0.5$	0/ 87
Purelifloxacin	1994	$\leq 0.0156 \sim 0.0625$	$\leq 0.0156 \sim 0.0625$	0/ 73
Barofloxacin	1994	$\leq 0.05 \sim 0.2$	$\leq 0.05 \sim 0.2$	0/211
Pazufloxacin	1994	$\leq 0.025 \sim 1.56$	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0/256

*Number of strains in which the MIC ofloxacin was $1 \mu\text{g/ml}$ or more/total strains tested
Data from new drug symposium held in annual JCSC meetings.

る治療や予防を行ううちに生じた CPFx, OFLx 耐性 *H. influenzae* 気道感染症例を報告しており, その後も低ガンマグロブリン血症や嚢胞性肺疾患の症例でのニューキノロン耐性菌の報告が 2~3 みられる^{2,3)}。いずれも前投与薬にニューキノロンの反復使用歴があり, OFLx や CPFx に $32 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性を示す株も含まれている¹⁻⁴⁾。

また, Georgiou ら⁴⁾はこの耐性機序が, ニューキノロン系薬の標的酵素である DNA gyrase の Gyr A 蛋白と topoisomerase IV の Par C 蛋白の変異に相関するものとして, そのアミノ酸配列上のキノロン耐性決定領域 (Quinolone resistant-determining region; QRDR) をも明らかにしたと報告している。我々も現在本株を用いて, その耐性機序について検討中である。

いずれにしても, *H. influenzae* のニューキノロン耐性化は, 本症例では TFLx の反復使用や CDTR-PI の不適切な服用などニューキノロン系薬を含む抗菌薬の頻用や長期使用にもとづく結果と考えられ, 肺炎球菌のペニシリン耐性化や淋菌のニューキノロン耐性化な

どと同様に, 将来増大する可能性も懸念される。呼吸器感染症に対するニューキノロン系薬の使用量の決して少なくない本邦では, 今後その動向に注意するとともに, 抗菌薬の適正使用を改めて考える必要があると考えられる。

文 献

- 1) Barriere S L, Hindler J A: Ciprofloxacin-resistant *Haemophilus influenzae* infection in a patient with chronic lung disease. *Ann. Pharmacother.* 27: 309~310, 1993
- 2) Gould I M, Forbes K J, Gordon G S: Quinolone resistant *Haemophilus influenzae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 33: 187~188, 1994
- 3) Compos J, Roman F, Georgiou M, et al.: Long-term persistence of ciprofloxacin-resistant *Haemophilus influenzae* in patients with cystic fibrosis. *J. Infect Dis* 174: 1345~1347, 1996
- 4) Georgiou M, Muñoz R, Román F, et al.: Ciprofloxacin-resistant *Haemophilus influenzae* strains possess mutations in analogous positions of Gyr A and Par C. *Antimicrob. Agents chemother.* 40: 1741~1744, 1996

Acute exacerbations of chronic bronchitis caused by fluoroquinolone-resistant *Haemophilus influenzae*

Yoshihito Niki, Shinsuke Watanabe, Sadao Tamada, Kohji Hashiguchi,
Masamitsu Nakajima and Toshiharu Matsushima

Division of Respiratory Diseases Department of Medicine Kawasaki Medical school, 577
Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

A 79-year-old man with chronic bronchitis was suffered from repeated exacerbations of *Haemophilus influenzae* infection, and frequent fluoroquinolone treatments were applied. The bacterial strains isolated from the early episodes were reported to be susceptible to ofloxacin or other antibiotics by routine disk susceptibility test, and frequent fluoroquinolone treatment was given. However, oral cephalosporine treatment did not achieve complete remission or bacterial eradication after this episode. Finally, he was treated by double-blind comparative trial of AM-1155 and levofloxacin, which failed to eradicate *H. influenzae*. The strains isolated from his sputum during and after the therapy were resistant to ofloxacin. The MICs of these strains against various fluoroquinolones were 2-32 $\mu\text{g/ml}$, which were considered to be high enough to cause treatment failures.