

【原著・臨床】

小児細菌性上気道感染症における indirect pathogenicity の臨床的検討

豊永 義清¹⁾・石原 俊秀¹⁾・出口 浩一²⁾¹⁾ 山梨赤十字病院小児科・²⁾ 東京総合臨床検査センター研究部

(平成9年11月17日受付・平成10年2月13日受理)

小児細菌性上気道感染症例を対象として、 β -ラクタマーゼ産生菌による indirect pathogenicity について臨床的に検討し、本感染症における抗菌薬選択のあり方について考察した。検討例数は176例であり、単独菌感染例は41例(23.3%)、複数菌感染例は135例(76.7%)であった。direct pathogen として分離された主な菌種は *Haemophilus influenzae* および *Streptococcus pneumoniae* であり、indirect pathogen としては *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* が主に分離された。 β -ラクタマーゼ産生菌による direct または indirect pathogenicity の関与が考えられる症例は、130例で全検討例数の73.9%を占めていた。これらの症例に対し、無作為に amoxicillin (AMPC) または clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) を投与し、direct pathogen の消失効果ならびに臨床効果について、 β -ラクタマーゼ非産生菌による症例 [β (-)感染例] と β -ラクタマーゼ産生菌を含む症例 [β (+)感染例] にわけて比較検討した。direct pathogen の消失率は、薬剤投与3日後、7日後ともに、 β (-)感染例では両投与薬剤群間に有意差は認められなかったのに対して、 β (+)感染例では CVA/AMPC 群が有意に優れていた。これらの結果は、*M. (B.) catarrhalis* が分離された複数菌感染例においても同様であった。臨床効果では、両群間に有意差は認められず、*M. (B.) catarrhalis* が分離された複数菌感染例において CVA/AMPC 群が優れる傾向が示された。direct pathogen の消長において、 β -ラクタマーゼ産生菌による indirect pathogenicity の関与は明白であるが、感染病態全般を含めた臨床的な意義を明らかにするためには、長期的な予後も含めた検討を要すると考えられた。

Key words: indirect pathogenicity, 小児細菌性上気道感染, β -ラクタマーゼ産生菌, *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis*, clavulanic acid/amoxicillin

小児における細菌性上気道感染症における主な原因菌は、 β -ラクタマーゼ非産生菌である *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* や、一部が β -ラクタマーゼ産生菌である *Haemophilus influenzae* などが挙げられるが、それら以外の常在細菌が同時検出される場合が多い^{1,2)}。この常在細菌として多く検出されるのが、*Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis* や *Staphylococcus aureus* などであり、これらの細菌が産生する β -ラクタマーゼによる indirect pathogenicity の関与が示唆されている^{1,3,4)}。

実際に、過去我々の外来診療において、推定原因菌が β -ラクタマーゼ感受性であるにもかかわらず、治療が奏効しない症例にしばしば遭遇している。Fig. 1 に、1歳8か月の男児例で、発熱、咽頭発赤、咳嗽を主訴とする咽頭炎の臨床経過を示した。Amoxicillin (AMPC) 8日間の投与にもかかわらず、一時解熱したものの再度発熱し、他の臨床症状も改善されなかった。AMPC 投与開始時には、penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), *H. influenzae*, *M. (B.)*

catarrhalis の3菌種が検出され、AMPC の MIC ($\mu\text{g/ml}$) はそれぞれ ≤ 0.025 , 0.39, >100 でありながら、いずれの菌種も除菌されなかった。同様に Fig. 2 に2歳2か月男児例の臨床経過を示した。臨床効果は良好であったが、AMPC 投与開始時には PSSP, *S. pyogenes*, *M. (B.) catarrhalis* の3菌種が検出され、そのうち PSSP は消失したが、*S. pyogenes* は消失しなかった。そのため、AMPC を10日間投与後、clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) に変更したところ、3日後の上咽頭培養検査で有意な菌種は検出されなかった。これらの症例において検出された *M. (B.) catarrhalis* は、いずれも β -ラクタマーゼ産生菌であり、これによる indirect pathogenicity の関与が十分考えられた。

そこで我々は、当科を受診した小児細菌性上気道感染症患者を対象に、AMPC または AMPC に β -ラクタマーゼ阻害薬である CVA を配合した CVA/AMPC を無作為に投与し、 β -ラクタマーゼ産生常在細菌による indirect pathogenicity

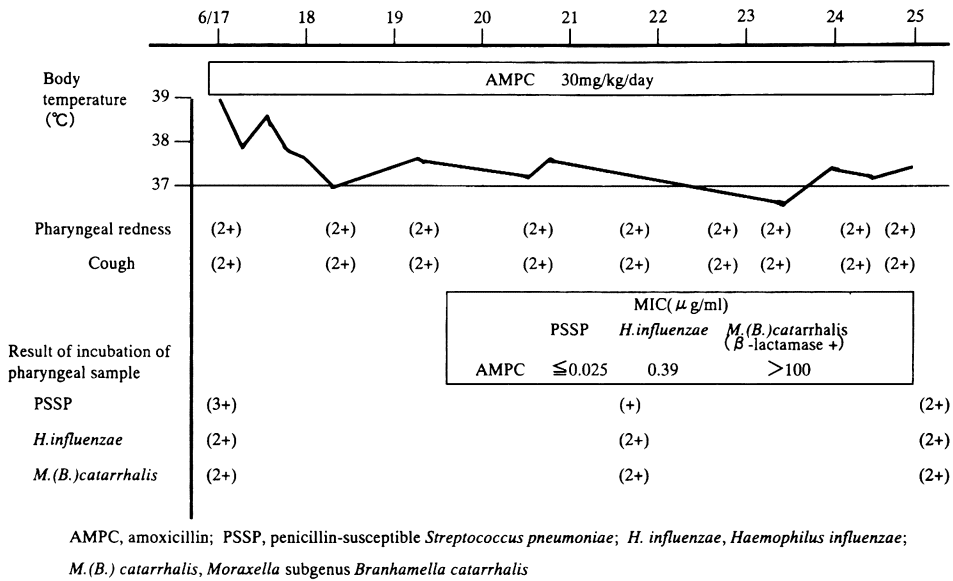


Fig. 1. Clinical progress of a patient with pharyngitis (1) (1 y 8 m, Male 11 kg).

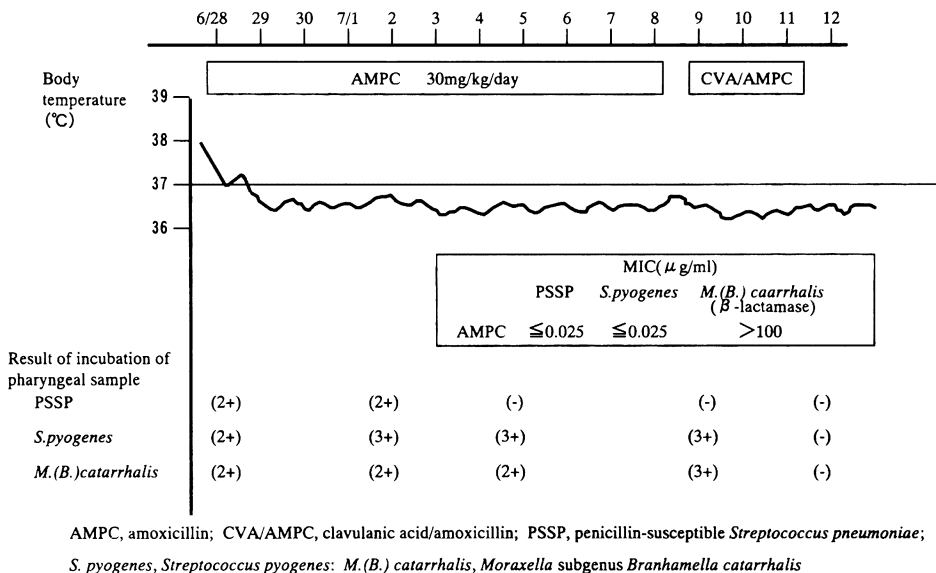


Fig. 2. Clinical progress of a case with pharyngitis (2) (2 y 2 m Male 12 kg).

の臨床的関与について多数例により統計学的に検討することとし、加えて、本感染症における抗菌薬選択のあり方について考察した。

I. 対象および方法

1. 対象

1996年6月から1997年3月までの間に山梨赤十字病院小児科を受診した生後1か月から9歳の症例で、外来受診時、発熱(37°C以上)があり、白血球増多(好中球優位)およびCRP陽性が確認され上気道細菌感染が疑われた症例について、上咽頭ぬぐい液の細菌培養検査を実施し、有意な細菌が検出された症例を試験薬投与の対象とした。なお、明らかな溶連菌性咽扁桃炎の症例ならびにβ-ラクタム薬によるアレルギー症状等の既往歴のある患者は除外した。

2. 試験薬および投与方法

試験薬投与対象症例に対し、無作為にAMPC細粒20~40mg(力価)/kg/日またはCVA/AMPC(配合比1:2)顆粒30~60mg(力価)/kg/日を経口投与した。投与期間は、原則として7日間とした。

3. 細菌学的検査

試験薬投与開始前ならびに可能な限り投与開始3日後、7日後に上咽頭ぬぐい液検体を採取し、冷凍保存下にて東京総合臨床検査センター研究部(責任者:出口浩一)に送付し、細菌の分離同定を行った。なお、directおよびindirect pathogenの区別については、菌数がβ-ラクタマーゼ産生の有無にかかわらず(+++)または(++)の菌種をdirect pathogen、β-ラクタマーゼを産生して直接pathogenより菌数が少ない菌

種 [(++) または (+)] を indirect pathogen と推定した。

4. 効果判定

細菌学的効果は、試験薬投与開始前に検出された推定原因菌 (direct pathogen) の消長により「消失」または「残存」の2段階で判定した。

臨床効果は、担当医の判断で、発熱を主とした他覚症状が試験薬投与1日後に消失した場合を「著効」、試験薬投与2～3日後に消失した場合を「有効」とし、それ以外は「不変」の3段階で判定した。

5. 統計解析

検討症例を単独菌と複数菌感染を合わせて、 β -ラクタマーゼ非産生菌感染例 [β (-) 感染例] と β -ラクタマーゼ産生菌を含む感染例 [β (+) 感染例] に分けて、細菌学的効果および臨床効果について両投与薬剤間で比較した。細菌学的効果では、薬剤投与開始から3日後および7日後における「消失」率を算出し、臨床効果では有効率(「有効」以上の率)を算出した。検定は、それぞれの比較データにおける感度分析を行った上で、Fisherの直接確率計算法または χ^2 検定(それぞれ有意水準両側5%)を用いて両群間の比較を行った。

また、複数菌感染例において indirect pathogen と推定された *M. (B.) catarrhalis* が分離された症例についても同様の比較を行った。

II. 結 果

1. 患者背景

今回の検討で、細菌性上気道感染症が疑われた症例は303例であったが、実際に上咽頭培養検査にて有意な細菌が検出された症例266例が、試験薬投与の対象となった。このうち、臨床効果または細菌学的効果の追跡検討が可能であった症例は176例であり、その内訳を性別、年齢分布、細菌感染形態について試験薬投与群別に Table 1 に示した。

Table 2 に、投与開始前に分離された菌種を示した。direct pathogen として推定された菌種では、*H.*

influenzae および *S. pneumoniae* がそれぞれ 53.4%、51.7% の症例から分離された。分離された *S. pneumoniae* 91 株の内訳は、penicillin (PC)-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) 56 株 (61.5%)、PC-intermediate *S. pneumoniae* (PISP) 29 株 (31.9%)、PC-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) 6 株 (6.7%) であった。indirect pathogen と推定された菌種では、*M. (B.) catarrhalis* 62 株 (症例比 35.2%)、*S. aureus* 41 株 (症例比 23.3%) が主に分離された。

感染形態および分離菌パターンの内訳を Table 3 に示した。単独菌感染症例は 41 例 (23.3%) であったのに対し、複数菌感染症例は 135 例 (76.7%) であった。複数菌感染例では、*M. (B.) catarrhalis* が分離された症例が 61 例ともっとも多かった。

2. 細菌学的効果

細菌学的効果の判定例は、投与3日後の β (-)感染例においてCVA/AMPC群16例、AMPC群23例であり、 β (+)感染例ではそれぞれ59例、58例であった。同様に、投与7日後では、 β (-)感染例はCVA/AMPC群19例、AMPC群27例であり、 β (+)感染例ではそれぞれ67例、63例であった。消失率の比較では、 β (-)感染例においては、投与3日後、7日後ともに両群間に有意差は認められなかったが、 β (+)感染例においては投与3日後、7日後ともにCVA/AMPC群が有意に優れていた($p=0.001$, χ^2 検定)(Table 4)。

M. (B.) catarrhalis が分離された複数菌感染例における成績を Table 5 に示したが、投与3日後、7日後ともにCVA/AMPC群が有意に優れた消失率を示した。なお、*S. aureus* が分離された複数菌感染例においても同様の成績であった。

3. 臨床効果

臨床効果の判定例は、 β (-)感染例においてCVA/AMPC群18例、AMPC群26例であり、 β (+)感染例ではそれぞれ63例、60例であった。有効率の比較では、 β (-)感染例ならびに β (+)感染例に

Table 1. Patient background by treatment group

Characteristics		Treatment group		Total
		CVA/AMPC	AMPC	
Sex	male	44	38	82
	female	42	52	94
Age (years)	<1	10	14	24
	1~3	50	44	94
	4~6	19	26	45
	7 \leq	7	6	13
Monomicrobial infection	β -lactamase-producing organisms	5	4	9
	β -lactamase-non-producing organisms	14	18	32
Polymicrobial infection	including β -lactamase-producing organisms	62	59	121
	without β -lactamase-producing organisms	5	9	14

CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, AMPC: amoxicillin

Table 2. Organisms isolated as direct or indirect pathogen by treatment group

Organism		Treatment group ¹⁾		Total
		CVA/AMPC	AMPC	
Direct pathogen	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	44 (51.2)	47 (52.2)	91 (51.7)
	PSSP	26	30	56
	PISP	14	15	29
	PRSP	4	2	6
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	14 (16.3)	11 (12.2)	25 (14.2)
	<i>Haemophilus influenzae</i>	42 (48.8)	52 (57.8)	94 (53.4)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (5.8)	5 (5.6)	10 (5.7)
	<i>Moraxella</i> subgenus <i>Branhamella catarrhalis</i>	1 (1.2)	0	1 (0.6)
	others	1 (1.2)	4 (4.4)	5 (2.8)
Indirect pathogen	<i>Staphylococcus aureus</i>	23 (26.7)	18 (20.0)	41 (23.3)
	<i>Moraxella</i> subgenus <i>Branhamella catarrhalis</i>	27 (31.4)	35 (38.9)	62 (35.2)
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	5 (5.8)	3 (3.3)	8 (4.5)
	<i>Escherichia coli</i>	0	2 (2.2)	2 (1.1)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (1.1)
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (1.1)
	<i>Enterobacter</i> spp.	3 (3.5)	3 (3.3)	6 (3.4)
	<i>Acinetobacter</i> spp.	4 (4.7)	4 (4.4)	8 (4.5)
	others	4 (4.7)	4 (4.4)	8 (4.5)

¹⁾ (): No. of organisms/No. of cases × 100 (%)

PSSP: penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*, PISP: penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae*, PRSP: penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, AMPC: amoxicillin

Table 3. Patterns of organisms isolated from patients (Total 176 cases)

Organism		No. of cases (%)
Monomicrobial infection	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	16 (9.1)
	<i>Haemophilus influenzae</i>	10 (5.7)
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	4 (2.3)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (4.5)
	<i>Moraxella</i> subgenus <i>Branhamella catarrhalis</i>	2 (1.1)
	others	1 (0.6)
Total		41 (23.3)
Polymicrobial infection	<i>Moraxella</i> subgenus <i>Branhamella catarrhalis</i> + other organisms	61 (34.7)
	+ <i>Streptococcus pneumoniae</i>	9 (5.1)
	+ <i>Haemophilus influenzae</i>	19 (10.8)
	+ <i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>	19 (10.8)
	+ others	14 (8.0)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> and/or <i>Haemophilus influenzae</i> + (others)	40 (22.7)
	<i>Staphylococcus aureus</i> + other organisms	29 (16.5)
	+ <i>Streptococcus pneumoniae</i>	13 (7.4)
	+ <i>Haemophilus influenzae</i>	7 (4.0)
	+ others	9 (5.1)
others	5 (2.8)	
Total		135 (76.7)

において両群間に有意差は認められなかった (Table 6)。

また、*M. (B.) catarrhalis* が分離された複数菌感染例においては、有意差は認められなかったものの、

CVA/AMPC 群が有意に優れる傾向を示した ($p=0.093$, χ^2 検定) (Table 7)。

Table 4. Bacteriological effectiveness in monomicrobial and polymicrobial infections

	Patients with monomicrobial and polymicrobial infection	Bacteriological efficacy ¹⁾ (% elimination)		Statistical analysis
		CVA/AMPC	AMPC	
Evaluation after 3 day's administration	Patients with β -lactamase- non-producing organism [β (-)]	12/16 (75.0)	16/23 (69.6)	p = 1.000 ²⁾
	Patients with β -lactamase- producing organism [β (+)]	45/59 (76.3)	13/58 (22.4)	p = 0.001 ²⁾
Evaluation after 7 day's administration	Patients with β -lactamase- non-producing organism [β (-)]	18/19 (94.7)	22/27 (81.5)	p = 0.377 ²⁾
	Patients with β -lactamase- producing organism [β (+)]	59/67 (88.1)	32/63 (50.8)	p = 0.001 ²⁾

¹⁾ No. of patients with direct pathogens eliminated/No. of patients evaluated

²⁾ Fischer's exact test, ³⁾ Chi-square test

CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, AMPC: amoxicillin

Table 5. Bacteriological effectiveness against polymicrobial infection with *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis*

	Bacteriological efficacy ¹⁾ (% elimination)		Statistical analysis
	CVA/AMPC	AMPC	
Evaluation after 3 day's administration	18/25 (72.0)	8/32 (25.0)	p = 0.001 ²⁾
Evaluation after 7 day's administration	25/27 (92.6)	18/34 (52.9)	p = 0.0007 ³⁾

¹⁾ No. of patients with direct pathogens eliminated/No. of patients evaluated, ²⁾ Chi-square test, ³⁾ Fischer's exact test
CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, AMPC: amoxicillin

III. 考 察

1969年 Maddocks ら⁵⁾ は、慢性下気道感染症における *H. influenzae* や *S. pneumoniae* などの β -ラクタマーゼ非産生株に対する ampicillin (ABPC) の有効性を検討した。この結果では、 β -ラクタマーゼを産生する腸内細菌属などが喀痰から同時検出された症例において ABPC の効果が減弱し、常在細菌の産生する β -ラク

タマーゼによる影響と考えられるとして、この現象を indirect pathogenicity (間接的病原性) と定義した。こうした検討は、1980年代に入ると、上・下気道感染症における常在細菌を広範に対象とした報告が散見されるようになり、Brook⁶⁻⁸⁾ は、*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *H. parainfluenzae*, *M. (B.) catarrhalis*, *Bacteroides* spp. などの β -ラクタマーゼ産生常在細菌を取りあげ、direct and indirect pathogenicity の概念を提唱した。Brook は、特に当時から β -ラクタマーゼ産生株が急激に増加していた *M. (B.) catarrhalis* に着目し、この菌が direct と indirect の両方の役割をもつとしている。また、Wardle⁹⁾ らは、喀痰より *S. pneumoniae*, *H. influenzae* と β -ラクタマーゼ産生 *M. (B.) catarrhalis* が分離された7例の慢性気管支肺感染症例について、いずれも経口ペニシリン薬による治療が無効であったが、erythromycin や CVA/AMPC などに変更し奏効したと報告し、*M. (B.) catarrhalis* が臨床的に indirect pathogen として関与している可能性を示

Table 6. Clinical efficacy in patients with monomicrobial and polymicrobial infection

Monomicrobial and polymicrobial infection	Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	poor		
Patients with β -lactamase- non-producing organism [β (-)]	CVA/AMPC	18	11	7	0	100.0	p = 0.1330 ¹⁾
	AMPC	26	11	11	4	84.6	
Patients with β -lactamase- producing organism [β (+)]	CVA/AMPC	63	33	23	7	88.9	p = 0.1730 ²⁾
	AMPC	60	26	22	12	80.0	

Efficacy rate; (excellent + good)/No. of patients

¹⁾ Fishers exact test, ²⁾ Chi-square test

CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, AMPC: amoxicillin

Table 7. Clinical efficacy in patients with polymicrobial infection with *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis*

Polymicrobial infection	Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	poor		
Patients with <i>Moraxella</i> subgenus <i>Branhamella catarrhalis</i>	CVA/AMPC	26	14	10	2	92.3	p = 0.093 ¹⁾
	AMPC	33	12	13	8	75.8	

Efficacy rate; (excellent + good)/No. of patients, ¹⁾ Chi-square test

CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, AMPC: amoxicillin

唆した。国内においても、1989年に千葉ら¹⁰⁾が喀痰内の β -ラクタマーゼ活性について検討し indirect pathogenicity の意義について報告したのをはじめとして、共同研究者の出口ら^{3,4,11)}は、上・下気道感染症における分離菌について β -ラクタマーゼ産生性およびその indirect pathogenicity としての可能性を細菌学的に解析し報告している。

実際に、我々は日常、慢性気管支炎などの下気道感染症のみならず、咽頭炎、扁桃炎などの上気道感染症例においても、推定原因菌が β -ラクタム薬に感受性でありながら治療が奏効しない症例をしばしば経験する。しかしながら、これが果たして β -ラクタマーゼ産生常在細菌による indirect pathogenicity の関与によるものかどうか臨床的に確証は得られていなかった。そこで、今回我々は、当科外来を受診し小児細菌性上気道感染症と診断した患者の分離菌検出パターンを解析するとともに、無作為に CVA/AMPC または AMPC を投与し、 β -ラクタマーゼ産生菌による indirect pathogenicity の関与について、細菌学的効果および臨床効果から多数例で検討することとした。試験薬の選択理由として、同一の抗菌薬であって β -ラクタマーゼ阻害作用の有無の違いを明確にすること、および主要な indirect pathogen として想定される *M. (B.) catarrhalis* に対する抗菌力がもっとも優れている CVA/AMPC を選択することにより、本菌が indirect pathogenicity として関与するか否かが明確となると考えられた。

細菌学的効果および臨床効果の検討対象となった 176 例より分離された菌種のうち、direct pathogen として推定した菌では、*H. influenzae* および *S. pneumoniae* が各々約半数の症例から検出されており、やはり主要原因菌となっていた。direct pathogen と同時検出され β -ラクタマーゼを産生する indirect pathogen として推定した菌では、*M. (B.) catarrhalis* が 62 例 (35.2%) から分離され、次いで *S. aureus* が 41 例 (23.3%) から分離された。感染形態別でみると、単独菌感染 41 例 (23.3%) に対し、複数菌感染は 135 例 (76.7%) を占めていた。

複数菌感染における分離菌の内訳をみると、*M. (B.) catarrhalis* が分離された例が 61 例で複数菌感染例の 45.2% を占めていたことから、これらの症例においては、まず複数菌感染を考慮し、かつ *M. (B.) catarrhalis* の存在も考慮する必要があることが示唆された。単独菌および複数菌感染を合わせて、その分離菌が β -ラクタマーゼ非産生菌のみの症例 [β (-) 感染例] と産生菌が含まれる症例 [β (+) 感染例] に分けた場合では、後者が 130 例 (73.9%) を占めており、大部分の症例において β -ラクタマーゼ産生菌種が存在していることが示された。

β (-) 感染例および β (+) 感染例に分けて、試

験薬投与 3 日後、7 日後における direct pathogen の消失率を比較したところ、 β (-) 感染例では両薬剤群間に有意差は認められなかったが、 β (+) 感染例ではいずれも CVA/AMPC 群が有意に高い消失率を示した。加えて、*M. (B.) catarrhalis* が分離された複数菌感染例に絞って解析したが、同様に CVA/AMPC 群が有意に優れていた。この結果から、臨床的な direct pathogen の消長において、 β -ラクタマーゼ産生菌種による direct または indirect pathogenicity の関与が示唆され、特に複数菌感染例において、*M. (B.) catarrhalis* は indirect pathogen として関与していることが強く示唆された。また、*S. aureus* が分離された複数菌感染例においても同様な解析を行ったが、direct pathogen の消失率は CVA/AMPC 群が有意に優れていた。

一方、臨床効果については両薬剤群間で有意差は認められないものの、*M. (B.) catarrhalis* が分離された複数菌感染例において CVA/AMPC 群が優れる傾向が認められた。今回の検討では、日常的な外来診療の制約もあり、有効性の判断を投与 3 日後を区切りとして行ったが、対象とした急性上気道感染症では、解熱剤などによる対症療法を行わなくとも数日で自然軽快することが多い。しかしながら、非除菌例においては、数日たつと症状が再燃し再診する場合がしばしばあり、再発や二次感染の可能性が高いと考えられる。したがって、肺炎、蜂窩織炎、乳突洞炎、さらに化膿性髄膜炎などに移行させないように、上気道感染症といえども適切な抗菌薬を投与し除菌すべきであろう。今回の検討では、direct pathogen の消長における indirect pathogenicity の関与が示唆されたが、感染病態全般を含めた臨床的な意義を明らかにするためには、長期的な予後も含めたさらなる検討が必要である。

今回、我々が検討対象とした上気道感染症は、小児科領域の外来診療においてもっとも頻繁に遭遇する感染症であるが、日常診療では個々の症例について細菌培養検査を実施することは、時間、労力ならびに費用の制約があり困難である。このため、抗菌薬の投与にあたっては、主要原因菌とされる *H. influenzae* や *S. pneumoniae* を考慮して、ペニシリン薬またはセフェム薬を経験的に選択することが多く、いわゆる empiric therapy が行われているのが実情である。ここで、今回の検討結果を踏まえて、初期治療における抗菌薬選択のあり方について考察してみたい。

今回の検討では、 β -ラクタマーゼ産生菌を含む複数菌感染例が大部分を占めていたことから、 β -ラクタマーゼ産生菌に対して優れた抗菌力と良好な組織移行性を有した抗菌薬を選択すべきであろう。*M. (B.) catarrhalis* が主な indirect pathogen であることが示唆されたが、本菌の産生する β -ラクタマーゼは BRO

酵素と命名され、ペニシリン薬のみならずセフェム薬の抗菌活性を減退もしくは失活させることが知られている¹²⁾。BRO 酵素は、 β -ラクタマーゼ阻害剤によりきわめて強力に阻害されるのが特徴であるが^{11, 13, 14)}、別途報告する各種抗菌薬の *M. (B.) catarrhalis* に対する MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) は、CVA/AMPC ≤ 0.025 , cefdinir (CFDN) および cefditoren (CDTR) が共に 3.13, erythromycin (EM) 0.20 であり、CVA/AMPC がもっとも優れていた¹⁵⁾。CFDN および CDTR の 3.13 $\mu\text{g/ml}$ という値は、いずれも小児に常用量を投与した場合の最高血中濃度 (C_{max}) を超えており、*M. (B.) catarrhalis* に対して臨床的に十分な除菌効果が得られない場合があり得る。なお、*S. aureus* については、CFDN や CDTR などの第 6 群セフェム薬の抗菌活性は維持されており¹⁵⁾、現状では *M. (B.) catarrhalis* 分離例で懸念されるような問題は、本邦における抗菌薬の使用状況から鑑みて臨床的には生じない可能性が高いと考えられた。

一方、抗菌薬の選択に当たっては、direct pathogen に対する抗菌力も当然考慮しなければならない。今回の検討で分離された株であるが、*H. influenzae* の MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) は、CVA/AMPC 0.78, CFDN 1.56, CDTR 0.05, EM 12.5 であり CDTR がもっとも優れていたが、EM を除いていずれも C_{max} を超えていた¹⁵⁾。また *S. pneumoniae* では、PSSP は EM を除いていずれも MIC₉₀ が $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ であったが、PISP + PRSP における MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) は、CVA/AMPC および CDTR が 0.78 であったのに対し、CFDN は 6.25 であった¹⁵⁾。近年、問題となっている耐性肺炎球菌の増加について、セフェム薬、特に第 6 群の経口セフェム薬により PBP 2X および 2B 遺伝子変異し PBP 2X および 2B の結合親和性を低下させることが報告されている¹⁶⁾。本邦においては、これらセフェム薬の使用量が海外に比べ格段に多く、 β -ラクタム薬に対する肺炎球菌の耐性化が進んでいることを考えれば、セフェム薬に片寄った使用は慎み、抗菌力が維持されているペニシリン薬を選択に加えるべきであろう。今回の臨床的検討では、セフェム薬は検討しなかったが、direct pathogen に対する抗菌力と近年の耐性化の問題、ならびに *M. (B.) catarrhalis* に代表される indirect pathogenicity の関与を総合的に考えたとき、小児細菌性上気道感染症の初期治療として CVA/AMPC を選択することが妥当と考えられた。

この論文は、第 45 回日本化学療法学会総会において、編集委員会より学会誌に投稿するよう推薦を受けたものである。

文 献

- 1) 隆杉正和, 永武 毅, 松本慶蔵: (ブランハメラ・カタラーリス) 急性呼吸器感染症。化学療法の領域 7: 701~711, 1991
- 2) 砂川慶介: 各領域で話題の感染症。小児科領域。治療 72: 2228~2234, 1990
- 3) 出口浩一: 横田のぞみ, 古口昌美, 他: 気道の常在細菌叢が産生する β -ラクタマーゼに関する検討。第 1 報。上気道。Chemotherapy 39: 961~967, 1991
- 4) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 他: 近年に検出した臨床分離株の β -ラクタマーゼ産生性。Jap. J. Antibiotics 48: 421~426, 1995
- 5) Maddocks J L, May R J: "Indirect pathogenicity" of penicillinase producing enterobacteria in chronic bronchi infections. Lancet i: 793~795, 1969
- 6) Brook I: Direct and indirect pathogenicity of *Branhamella catarrhalis*. Drugs 31 (suppl. 3): 97~102, 1986
- 7) Brook I: The concept of indirect pathogenicity by β -lactamase production, especially in ear, nose and throat infection. J. Antimicrob. Chemother. 24 (suppl. B): 63~72, 1989
- 8) Brook I: Direct and indirect pathogenicity of beta-lactamase-producing bacteria I mixed infections in children. CRC Critical Reviews in microbiology. 16: 161~180, 1989
- 9) Wardle J K: *Branhamella catarrhalis* as an indirect pathogen. Drugs 31 (suppl. 3): 93~96, 1986
- 10) 千葉潤一, 加藤美和, 渡辺 彰, 他: 喀痰内の β -lactamase 活性に関する研究 (I)。喀痰分離株および喀痰内の β -lactamase 活性の相関と間接的病原性の意義。Chemotherapy 37: 1031~1039, 1989
- 11) 出口浩一, 古口昌美, 鈴木由美子, 他: 外来患者由来新鮮臨床分離株に対する clavulanic acid/amoxicillin の抗菌活性。Jap. J. Antibiotics 48: 1920~1934, 1995
- 12) Wallace R J Jr., Steingrube V A, Nash D R, et al.: BRO β -lactamase of *Branhamella catarrhalis* and *Moraxella* subgenus *Moraxella*, including evidence for chromosomal β -lactamase transfer by conjugation in *B. catarrhalis*, *M. nonliquefaciens* and *M. lacunata*. Antimicrob. Agents Chemother. 33: 1845~1854, 1989
- 13) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 他: 臨床分離株に対する tazobactam/piperacillin の抗菌活性および tazobactam と piperacillin の抗菌併用効果。Chemotherapy 42 (suppl.2): S116~S125, 1994
- 14) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 他: 臨床分離株に対する sulbactam/ampicillin の抗菌活性。Jap. J. Antibiotics 48: 529~546, 1995
- 15) 出口浩一, 豊永義清, 鈴木由美子, 他: 小児細菌性上気道感染症における indirect pathogenicity の細菌学的検討。日化療会誌 46: 139~147, 1998
- 16) 田場秀樹, 斎藤 厚: PBP 遺伝子の変異に及ぼす経口セフェム薬の影響 - 経口セフェム薬と肺炎球菌の PBP -。肺炎球菌感染症ハンドブック (副島林造編), p.46~53, 医療ジャーナル社, 大阪, 1996

Clinical study of indirect pathogenicity in pediatric patients with upper respiratory tract bacterial infection

Yoshikiyo Toyonaga¹⁾, Toshihide Ishihara¹⁾ and Koichi Deguchi²⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Yamanashi Red Cross Hospital, Funazu 2487, Kawaguchiko-cho, Minamituru-gun, Yamanashi, Japan

²⁾ Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

One hundred and seventy six pediatric patients with upper respiratory tract bacterial infection were clinically evaluated for indirect pathogenicity by β -lactamase-producing organisms to consider the selection of antimicrobial drugs used to treat this infection. The patients included 41 with monomicrobial infections (23.3%) and 135 with polymicrobial infections (76.7%). The main bacteria isolated as the direct pathogen were *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*, while those isolated as the indirect pathogen were *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis*, and *Staphylococcus aureus*. Of all the patients evaluated, 130 (73.9%) suggested possible involvement of either direct or indirect pathogenicity by β -lactamase-producing organism. These selected patients were randomly treated with amoxicillin (AMPC) or clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), and the effect on eradication of the direct pathogen and the clinical effect were assessed and compared between patients caused by a β -lactamase-non-producing organism [β -negative (-) infection] and those caused by a β -lactamase-producing organism [β -positive (+) infection]. No significant difference was observed between the two treatment groups in terms of the rate of eradication of the direct pathogen both on either day 3 or 7 after treatment in the β -negative patients, while those treated with CVA/AMPC showed a significantly better eradication rate in the β -positive patients. Patients with polymicrobial infection from which *M. (B.) catarrhalis* was isolated showed a result similar to that in the β -positive patients. No significant difference in the clinical effect was found between the two treatment groups, while those treated with CVA/AMPC tended to show a more favorable clinical effect on patients with polymicrobial infection from whom *M. (B.) catarrhalis* was isolated. It is clear that the indirect pathogenicity by a β -lactamase-producing organism was involved in eradication of the direct pathogen, but further studies including evaluation of long-term prognosis seem to be required to determine its clinical significance.

本学会評議員で、本稿の筆頭著者であります出口浩一先生は、平成9年12月8日急逝されました。本論文2編を投稿されてからのことであり、編集委員会として心より哀悼の意をあらわすものであります。原稿はレフェリーの指示にしたがい、共同執筆者との間でやり取りがありましたが、これ以上の筆を加えることは亡き執筆者の意にそぐわないことにもなりかねないと判断させていただきました。先生には昭和46年に本学会に入会され、口演、執筆など学会に多くの業績を残されました。ご冥福を心よりお祈り申し上げます。

日本化学療法学会 編集委員会
委員長 柴 孝也