

【著者・臨床】

Cefditoren pivoxil の市販後の特別調査とその調査精度に関する検証

紺野 昌俊¹⁾・生方 公子²⁾・千葉菜穂子³⁾・長谷川恵子³⁾・柴崎 有美³⁾・須藤 梢⁴⁾
岸部 和也⁵⁾・藤川 弘之⁶⁾・酒井 正史⁴⁾・小山 義之⁴⁾・横田 正幸⁴⁾・真山 武志⁴⁾

¹⁾帝京大学*

²⁾微生物化学研究所

³⁾明治製菓株式会社薬品総合研究所

⁴⁾同 医薬情報センター, ⁵⁾同 臨床統計部

(平成 13 年 5 月 7 日受付・平成 13 年 6 月 1 日受理)

Cefditoren pivoxil (CDTR-PI, 販売名: メイアクト®錠 100, メイアクト®小児用細粒) の使用実態下におけるペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) ならびに β -lactamase 非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) の病態に関する特別調査の精度の検証と, CDTR-PI 投与前後における両細菌の消長や各種抗菌薬に対する感受性分布ならびに主治医の判定による「臨床的手応え」について検証した。あわせて, 上咽頭から検出される肺炎球菌とインフルエンザ菌の意義についても検討した。その結果, 本調査において分離された肺炎球菌とインフルエンザ菌は, 主として 1 歳未満から 2~3 歳前後の乳幼児の上咽頭に生息し, 急性気道感染症や急性中耳炎に関連していることが明らかにされた。CDTR-PI の投与により, これらの細菌は PRSP や BLNAR においても, 早期には上咽頭より消失あるいは減少するが, 血中濃度の trough を介して, 外界より容易に侵入・定着・増殖を繰り返すと考えられる現象が見られた。これらの症例のうち何例かが遷延あるいは反復する上気道感染症や中耳炎に繋がっていくものと思われた。その意味では, 諸家が指摘している乳児院・保育園などに在園する乳幼児, あるいはその兄弟が high risk にあることが示唆された。CDTR-PI 投与前後に検出された肺炎球菌とインフルエンザ菌の各種抗菌薬に対する感受性を測定した。その MIC 分布を比較すると, 各種 β -ラクタム薬はそれぞれの薬剤が有する各種細菌の PBP_s に対する親和性の強弱にしたがって, 微妙に耐性の側にシフトする現象が見られた。上咽頭の細菌検査は, 小児の急性気道感染症や続発する急性中耳炎の起炎菌決定のために必要である。ことに PRSP や BLNAR による遷延・反復する感染症を考慮すれば, いかなる耐性菌かということを早急に知ることが, 適正な抗菌薬選択のためにも必要である。その意味では, 今回実施した PCR 法による薬剤耐性遺伝子の検索は非常に有用な情報を提供した。加えて, 上咽頭の細菌叢が関与する感染症においては, 上咽頭の細菌の消長を少なくとも, 抗菌薬投与後 2~3 日目と 10 日前後にグラム染色による検鏡によりたしかめることが重要であることが示唆された。主治医による「臨床的手応え」は咽頭や扁桃あるいは鼓膜などの臨床所見と共に鼻汁あるいは中耳分泌物の性状が重視されていた。これらの所見と上咽頭の検鏡所見や検出菌量との関連を多変量解析により求めたが, 有意な関係にあることが示された。

Key words: cefditoren pivoxil, PRSP, BLNAR, 市販後特別調査, 菌の消長

ペニシリンに軽度耐性を示す肺炎球菌ならびに β -lactamase 非産生アンピシリン軽度耐性インフルエンザ菌の増加が指摘されている現状に鑑み, これら耐性菌による感染症の実態を明らかにすると共に, これら両細菌に抗菌活性を有する cefditoren pivoxil (CDTR-PI, 販売名: メイアクト®錠 100, メイアクト®小児用細粒) を使用した際におけるこれら耐性菌の動向を追跡することを目的とした市販後特別調査を実施した。

第一報¹⁾においては, これら耐性菌の検出状況, ならびに臨床像について解析した結果を報告し, 加えて, これらの症例に使用された CDTR-PI の安全性と有効性に関する検討成

績を報告した。本報においては, 本特別調査の精度に対する検証とこれらの耐性菌の消長について調査した成績を報告する。

I. 調査の方法

1. 特別調査の精度に関する検証

前報に記載したごとく, 本調査においては当初に細菌検査が実施された際に, CDTR-PI が投与された症例を初期登録例としたが, 培養の結果, 肺炎球菌, インフルエンザ菌が検出されなかった症例を調査対象外とした。また, 調査の偏りを避けるために 1 施設あたりの調査対象例を 5 例までとした。このため, 除外した症例に

*東京都文京区千石 4-46-13 前田ビル ペニシリン耐性肺炎球菌研究会

についても意味づけが求められる。

加えて、使用実態下であるため、調査対象となる細菌検査材料を限定できなかったこともある。そのため、種々の検査材料から検出される細菌を同一レベルにおいて論じてよいかという問題も生ずる。そのことから、あらためて調査対象除外とした例も含めて、細菌検査にかかわる検査材料ならびに検出細菌の実態、あるいは患者背景因子などについて、統計的手法に則って解析を行った。

2. 検出された細菌の薬剤耐性型の判定法と各種抗菌薬に対する感受性測定法

検出された肺炎球菌とインフルエンザ菌は前報¹⁾にも記したごとく、PCR法によって薬剤耐性遺伝子にもとづく耐性型に分類した。その分類法をTable 1に示す。すなわち、肺炎球菌は *pbp* に変異が認められない株 (PSSP), *pbp 2x* 単独変異株 (*pbp 2x*), *pbp 1a* と *pbp 2x* が共に変異している株 (*pbp 1a+2x*), *pbp 2x* と *pbp 2b* が共に変異している株 (*pbp 2x+2b*) および *pbp 1a*, *pbp 2x* ならびに *pbp 2b* のすべてに変異が認められる

Table 1. Classification of drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* by PCR

S. pneumoniae

Abbreviation by drug resistance		<i>pbp</i> gene variation		
		<i>pbp 1a</i>	<i>pbp 2x</i>	<i>pbp 2b</i>
PSSP		no	no	no
PISP	<i>pbp 2x</i>	no	yes	no
	<i>pbp 1a+2x</i>	yes	yes	no
	<i>pbp 2x+2b</i>	no	yes	yes
PRSP		yes	yes	yes

PSSP: penicillin-susceptible *S. pneumoniae*

PISP: penicillin-intermediately resistant *S. pneumoniae*

PRSP: penicillin-resistant *S. pneumoniae*

H. influenzae

Abbreviation by drug resistance	Gene	
	β -lactamase (TEM-type)	PBP 3 (<i>fts I</i>) variation
Amp-S	no	no
BLNAR	no	yes
β -lac	yes	no
β -lac + BLNAR	yes	yes

Amp-S: ampicillin-susceptible *H. influenzae*

BLNAR: β -lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR is defined as *H. influenzae* with PBP 3-encoded *fts I* gene variation)

β -lac: β -lactamase-positive bacteria

β -lac + BLNAR: β -lactamase positive bacteria with PBP 3 variation

PBP: penicillin-binding protein

株 (PRSP) に分類した。また, *pbp 2x*, *pbp 1a+2x* および *pbp 2x+2b* をまとめて PISP と総称することとした。インフルエンザ菌については ampicillin 感性株 (Amp-S), β -lactamase 非産生 ampicillin 耐性株 (BLNAR), β -lactamase 産生 ampicillin 耐性株 (β -lac), および BLNAR と β -lac が共に機能している株 (BLNAR + β -lac) に分類した。また、肺炎球菌については Pneumococcal antisera (Statens Serum Institute), インフルエンザ菌については Hemophilus influenzae antisera (Difco) を用いて莢膜多糖体の型別を行った。ただし、インフルエンザ菌については、型別同定ができた菌は2%未満であったので、ここでは省略した。

各種抗菌薬に対する感受性は日本化学療法学会標準法に準じて、1 μ g/mL を基準とする寒天平板希釈法により測定した。ただし、肺炎球菌には Mueller-Hinton medium (MHM Difco) に羊脱繊維血液を5%の割合で添加した培地を用い、インフルエンザ菌には、MHM に Yeast extract (Difco) 0.5% と馬脱繊維血液 (62°C で2時間加温、遠沈、ミリポアろ過) 2% と NAD 1% を加えた培地を用い、共に CO₂ 下で 37°C 18 時間の培養を行った。

使用抗菌薬は benzylpenicillin (PCG, 明治製菓), ampicillin (ABPC, 明治製菓), amoxicillin (AMPC, 明治製菓), cefotaxime (CTX, ヘキスト・ジャパン), cefaclor (CCL, 塩野義製薬), cefpodoxime (CPDX, 三共), cefdinir (CFDN, 藤沢薬品), cefditoren (CDTR, 明治製菓), cefcapene (CFPN, 塩野義製薬), panipenem (PAPM, 三共), meropenem (MEPM, 住友製薬), faropenem (FRPM, サントリー), levofloxacin (LVFX, 第一製薬), vancomycin (VCM, 塩野義製薬), erythromycin (EM, 塩野義製薬), rokitamycin (RKM, 旭化成), azithromycin (AZM, ファイザー製薬) の力価が明らかな薬剤である。

3. 検出細菌の消長に関する検討

検出された肺炎球菌あるいはインフルエンザ菌の CDTR-PI 投与後の消長を検討するため、細菌検査が複数回にわたって実施された症例を抽出した。そして、2 回目の検査実施期間までの期日に大きなばらつきが認められたため、その実施期間について平均値と標準偏差 (SD) を求め、3 倍の SD を超える症例については逐次棄却し、統計学的に妥当と思われる期間内にある症例について検討した。また、これらの症例について検出菌量の動向を追求し、前述した薬剤耐性型に層別してポピュレーション解析を行った。

4. 検出細菌の各種抗菌薬に対する感受性の変動に関する調査

第1回目と第2回目調査において検出された肺炎球菌とインフルエンザ菌の上記各種抗菌薬に対する感受性

を測定し、その分布状況と薬剤耐性型の変動について比較検討を行った。

5. 検出された細菌の病原性に関する検討

前報で述べたが、上咽頭から分離される肺炎球菌やインフルエンザ菌などは乳児院、保育園などに通園している小児においては常在化しているともいえる細菌である。したがって、上咽頭から検出された同菌をただちに起炎菌とすることはできない。このような際、検体の塗抹グラム染色による検鏡・白血球浸潤像の有無が重要な判断材料となる。しかし、本調査において対象とした検体は、輸送用培地の綿棒に付着して送付されてきたものがほとんどで、検体を直接塗抹検鏡することはできなかった。そのため、送付されてきた綿棒を2 mLの Mueller-Hinton broth (MHB) に混釈し、その1.5 mLを5,000回転で5分間遠心後、沈渣1白金耳をスライドガラスに塗抹、グラム染色して検鏡に供した。そして1,000倍に拡大して全視野を観察し、その1視野中に最大限2~3個の白血球が観察されるものを(-), 同様に7~8個までの白血球が観察されるが、フィブリンなどによる析出物がなく、視野が明るいものを(+), 白血球の数は7~8個までであるが、視野にフィブリンなどによる析出物が多く、赤く染まっているものを(++), 視野のいかにかわらず白血球の数が8~9を

超える数が認められる場合を(+++)と判定した。その代表的な検鏡像をFig. 1に示す。

また、このような白血球浸潤像には検体輸送による細胞の崩壊などの不確実な要素も加わるため、その信頼性を求めて、白血球浸潤像の評価と検出された細菌の菌量との関係、あるいは罹病期間や発熱の有無など患者側の因子との関係において捉えようと考え、これら因子を数量化して、これらの因子間の相互作用を念頭においてF検定にもとづく逐次変数選択法を実施し、各要因と白血球浸潤像との関係を偏相関係数として求め、あわせてCDTR-PI投与前後におけるこれらとの関係についても解析を加えた。

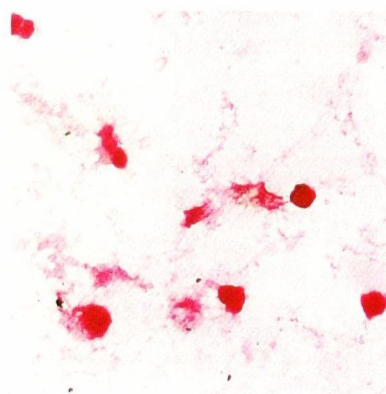
6. 主治医による臨床的手応えに関する検証

本調査においては、CDTR-PI投与時の効果に判定基準を設けず、主治医の判断に委ねた。その理由には、PRSPあるいはBLNARによる感染症の臨床像が正確に把握されていないこと、加えて、幼稚園あるいは保育園など、小児を取り巻く環境によっては肺炎球菌やインフルエンザ菌は半ば常在した菌であることもあって、このような環境下にある患児に抗菌薬を投与した際の菌の動向については、明確に把握されていないことなどがある。

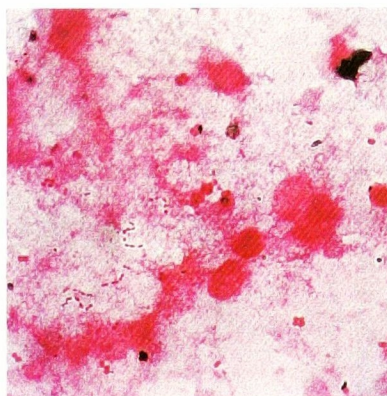
そのため、本調査においては前述した期間内におい



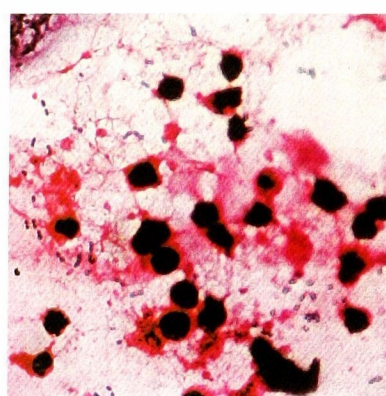
Grade 1: (-)



Grade 2: (+)



Grade 3: (++)



Grade 4: (+++)

Fig. 1. Microscopic views of leukocytic infiltration for gram-stained epipharynx swab smear specimens ($\times 400$).

て、2回以上にわたって細菌検査が実施されている症例について、主治医がいかなる臨床症状をもって「臨床的手応え」を判断しているかを検討した。これらの判断は、調査票によれば、単一な臨床症状ではなく、複数の症状が総合して判断されているものが多い。このことから、これらの臨床症状を数量化し、それに加えて検査材料から得られた白血球浸潤像や細菌の検出菌量がいかなる関係にあるかを数量化Ⅱ類による多変量解析で求め、主治医による臨床的手応えの妥当性について検討した。

II. 調査結果

1. 特別調査の精度について

今回実施された特別調査に参加した医療施設、初期登録症例数などに関する一覧表を Table 2 に示す。本特別調査において契約した施設は、全国に分布する小児科関連医療施設 40 施設、耳鼻咽喉科関連医療施設 36 施設の計 76 施設で、調査が実施された施設は 69 施設 (90.8%) である。

初期登録例数は 560 例、調査した延べ検体は 1,024 検体である。検体の種類としては上咽頭ぬぐい液が全体の 70.3% を占め、次いで耳漏の 10.7%、咽頭ぬぐい液の 6.4%、鼓膜切開液の 5.2%、鼻汁の 5.9% などがめだつものであった。同一症例における検査回数は 1 回のみのもので 316 症例 (56.4%)、2 回以上の症例は 244 例 (43.6%) (検査回数 2 回: 137 例 (24.5%)、3 回: 62 例 (11.1%)、4 回以上 45 例 (8.0%)) という結果であ

った。

これらを契約施設あたりの平均検体数として調べると、1 回検査の例数は 4.2 症例となり、本調査の当初において、施設による偏りを避けるために 1 施設あたりの登録症例数は 5 症例を上限にしたことと、大きく異なるものではなかった。

これらの検体からの肺炎球菌、インフルエンザ菌およびモラキセラ・カタラリスの検出状況を検出された菌量と共に Table 3 に示す。合計では、肺炎球菌の検出率は 54.0% ともっとも高く、次いでモラキセラ・カタラリス 43.3%、インフルエンザ菌 37.8% の順となっているが、いずれの菌種においても検出菌量が (+++) である検体は 10% 未満、あるいは 5% 未満と多いものでないことが示されている。また、各菌種とも検体による検出率に大きな差が見られ、Fig. 2 に示すごとく有意の差となるものも多い。これらの検体における CDTR-PI 投与後の菌の消長を解析するためには、検体ごとに層別して行う必要があることが示された。

一方、Table 1 で 1 施設あたりの平均検体数は 5 症例に近いところにあり、当初の目的とした調査対象例と大きく相違するものではなかったと述べたが、詳細に調べると、いくつかの問題が浮かび上がってくる。Fig. 3 に各施設における症例ごとの検査回数を示した。初回検査のみで終わっている施設 (2 回以上の検査実施率: 0%) から、すべての症例で 2 回以上の検査が実施されてい

Table 2. Post-marketing special investigation profile of cefditoren pivoxil

Number of contract institutions for special investigation: 40 pediatrics, 36 otorhinolaryngology, 76 in total.

Number of institutions investigated: 69 (90.8%)

Number of patients registered for the first investigation: 560

Total number of samples: 1,024 (including samples taken simultaneously from more than 1 site in the same patient)

Type of samples

	Epipharynx swab	Throat swab	Ear discharge	Tympanotomy exudate	Rhinorrhea	Postnasal discharge	Tonsillar swab	Mastoid abscess	Origin unknown
Number of samples	720	66	110	53	60	4	2	1	26
Proportion to the total number of samples	70.3%	6.4%	10.7%	5.2%	5.9%	0.4%	0.2%	0.1%	2.5%
Mean number of samples per contract institution	9.5	0.9	1.4	0.7	0.8	0.1	0.0	0.0	0.3

Number of tests in each patient

	1×	2×	3×	>3×
Number of patients	316	137	62	45
Proportion to the total number of patients	56.4%	24.5%	11.1%	8.0%
Mean number of patients per contract institution	4.2	1.8	0.8	0.6

Table 3. Detection of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from each type of specimen

	Number of samples tested	S. pneumoniae					H. influenzae					M. catarrhalis				
		(-)	(+)	(++)	(+++)	total number of bacteria detected specimens	(-)	(+)	(++)	(+++)	total number of bacteria detected specimens	(-)	(+)	(++)	(+++)	total number of bacteria detected specimens
Epipharynx swab	720	271 37.6%	200 27.8%	193 26.8%	56 7.8%	449 62.4%	408 56.7%	180 25.0%	103 14.3%	29 4.0%	312 43.3%	328 45.6%	212 29.4%	150 20.8%	30 4.2%	392 54.4%
Throat swab	66	51 77.8%	12 18.2%	2 3.0%	1 1.5%	15 22.7%	47 71.2%	16 24.2%	3 4.5%	0 0.0%	19 28.8%	60 90.9%	4 6.1%	2 3.0%	0 0.0%	6 9.1%
Ear discharge	110	76 69.1%	3 2.7%	15 18.6%	16 14.5%	34 30.9%	90 81.8%	10 9.1%	8 2.7%	7 6.4%	20 18.2%	95 86.4%	4 3.6%	5 4.5%	6 5.5%	15 13.6%
Tympanotomy exudate	53	83 62.3%	4 7.5%	2 3.8%	14 26.4%	20 37.7%	44 83.0%	6 11.3%	1 1.9%	2 3.8%	9 17.0%	53 100.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%
Rhinorrhea	60	35 58.3%	15 25.0%	8 13.3%	2 3.3%	25 41.7%	42 70.0%	14 23.3%	3 5.0%	1 1.7%	18 30.0%	35 58.3%	16 26.7%	7 11.7%	2 3.3%	25 41.7%
Postnasal discharge	4	2	1	1	0	2	1	1	1	1	3	4	0	0	0	0
Tonillar swab	2	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
Mastoid abscess	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Origin unknown	26	9 34.6%	11 42.3%	6 23.1%	0 0.0%	17 65.4%	13 50.0%	9 34.6%	4 15.4%	0 0.0%	13 50.0%	13 50.0%	8 30.8%	5 19.2%	0 0.0%	13 50.0%
Total	1,042	479 46.0%	246 23.6%	228 21.9%	89 8.5%	568 54.0%	648 62.2%	236 22.6%	118 11.3%	40 3.8%	394 37.8%	591 56.7%	244 23.4%	169 16.2%	38 3.6%	451 43.3%

(-): No colony; (+): Number of colonies <20; (++) Number of colonies 20-100; (+++) Number of colonies >100

Number of specimens with *S. pneumoniae*: 563

	Epipharynx swab	Throat swab	Ear discharge	Tympanotomy exudate	Nasal discharge	Origin unknown
Detection rate	62.4%	22.7%	30.9%	37.7%	42.2%	65.4%
Throat swab	**					
Ear discharge	**					
Tympanotomy exudate	**					
Nasal discharge	**	*				
Origin unknown		**	**	*	*	

Number of specimens with *H. influenzae*: 394

	Epipharynx swab	Throat swab	Ear discharge	Tympanotomy exudate	Nasal discharge	Origin unknown
Detection rate	43.3%	28.8%	18.2%	17.0%	32.8%	50.0%
Throat swab	*					
Ear discharge	**					
Tympanotomy exudate	**					
Nasal discharge			*	*		
Origin unknown			**	**		

Number of specimens with *M. catarrhalis*: 451

	Epipharynx swab	Throat swab	Ear discharge	Tympanotomy exudate	Nasal discharge	Origin unknown
Detection rate	54.4%	9.1%	13.6%	0.0%	39.1%	50.0%
Throat swab	**					
Ear discharge	**					
Tympanotomy exudate	**		*			
Nasal discharge	*	**	**	**		
Origin unknown		**	**	**		

Fig. 2. Comparison of detection by type of specimen for each type of bacterium (t-test: **: $p < 0.01$, *: < 0.05).

る施設（2回以上の検査実施率：100%）までばらつく。また、1回のみ検査で終わってしまった症例が極端に多い施設があることも目につく。このため初回検査件数に対する2回目検査件数の比率を求め、その平均値と標準偏差から、標準偏差の3倍値を超える施設を除外して、その後における解析の精度を高めようとしたが、それに該当する施設を抽出することはできず、市販後調査においては、この程度のばらつきは避けられないと受け止めざるを得なかった。

同様に、肺炎球菌の検出状況を施設ごとに調べた成績を Fig. 4 に示すと、これも検出率 0% から 100% まで

ばらつく。そこには前述した検体による検出率の差も加味されるが、肺炎球菌の検出率に対する平均値と標準偏差から、調査除外に該当する施設を求めたが、該当する施設を抽出することはできなかった。これも市販後調査の実情として受け止めざるを得ない結果であった。

2. 初期調査登録症例から除外した症例についての検証

前述したごとく、本調査においては当初の細菌検査において、肺炎球菌とインフルエンザ菌のいずれも検出されなかった症例は、検査結果が判明した時点で、調査対象から除外したが、その意味が問われる。そのため、当

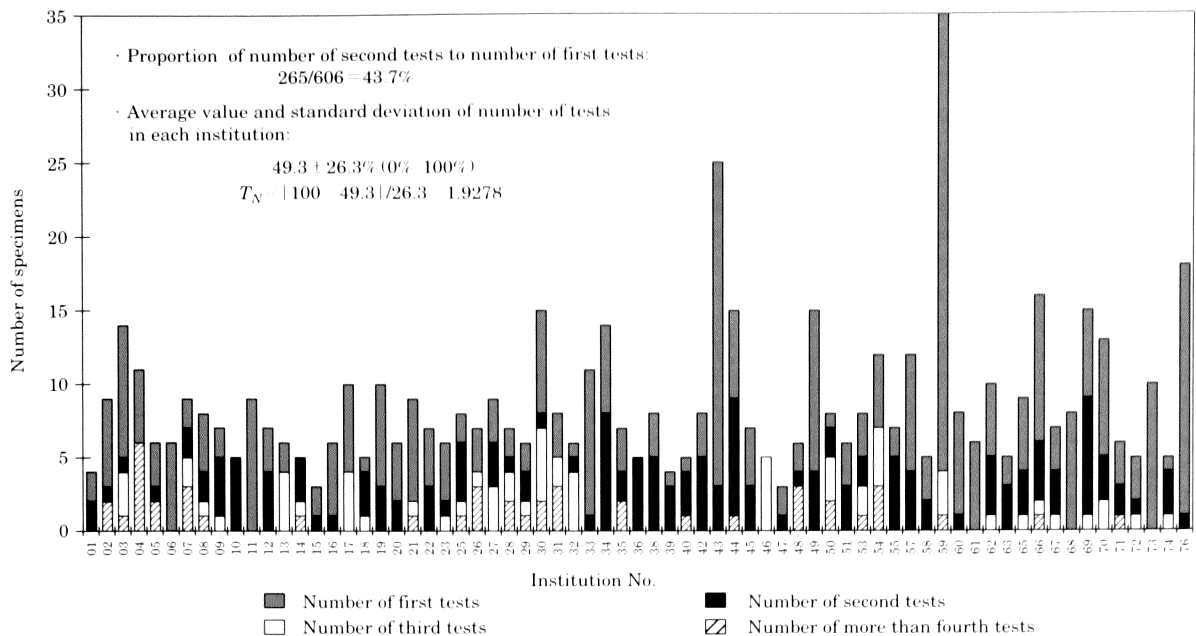


Fig. 3. Total number of specimens sent from each institution and number of tests. Verification of precision for specimens at each institution (1).

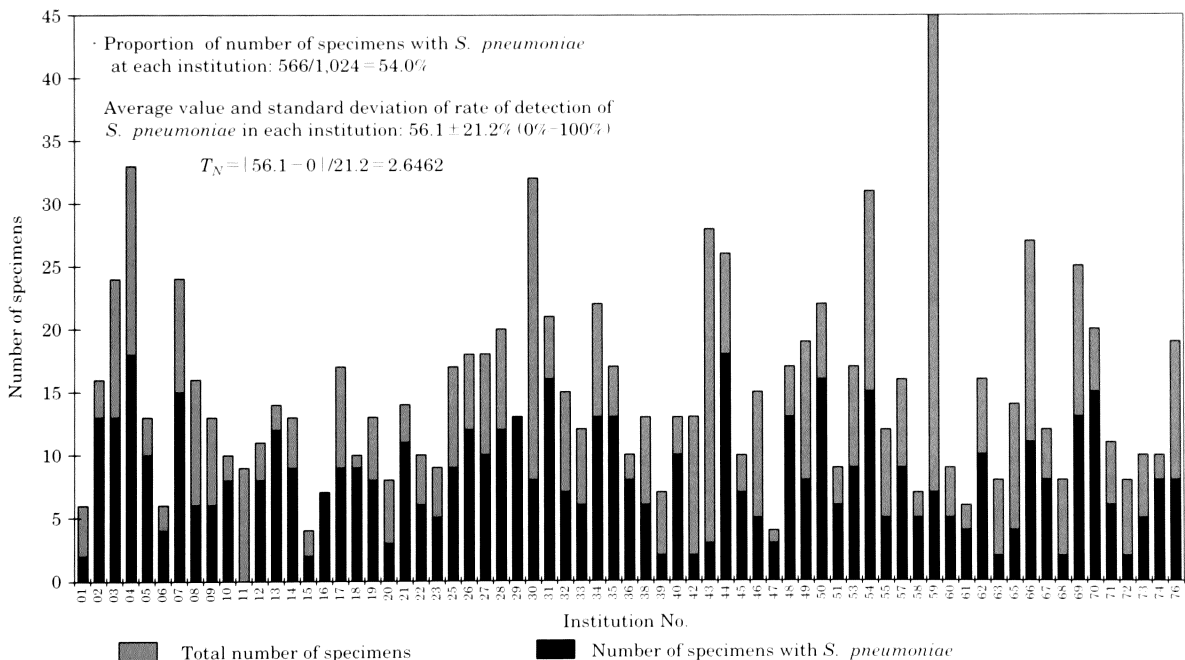


Fig. 4. Total number of specimens sent from each institution and those with *Streptococcus pneumoniae*. Verification of precision for specimens at each institution (2).

初に除外した 175 例と調査対象とした症例 385 例について、それまでの登録票に記載されていた患者背景や患者にかかわる情報を比較検討したものを Table 4 に示した。

除外例は、「検査材料」や「肺炎球菌、インフルエンザ菌以外の細菌検出状況」、「患者の年齢分布」あるいは「前使用抗菌薬の有無」においても、調査対象例と有意に異なることが示されている。除外例には、「検査材料」に「上咽頭ぬぐい液」の症例が比較的少なく、「咽

頭ぬぐい液」や「鼻汁」の症例が多いことが目につく。Fig. 2 に示したごとく「咽頭ぬぐい液」や「鼻汁」からの両細菌の検出率は「上咽頭ぬぐい液」に比して有意に低い。それに加えて、除外例では A 群溶連菌や MSSA, あるいは表皮ブドウ球菌やクレブシエラ属などのグラム陰性桿菌の検出率が逆に高い。さらに除外例においては年齢も 1 歳前後の乳幼児が少なく、7 歳以上の年齢層が多いということも認められる。つまり、当初に除外した症例は採取した検体の相違もさることながら、

Table 4. Patients excluded from the first investigation at registration
- Review of patients from whom neither *Streptococcus pneumoniae* nor *Haemophilus influenzae* was detected at baseline -

Patients and specimens		Excluded		Investigated		χ^2 -test
		175 patients		385 patients		
Specimens	epipharynx swab	89	47.3%	290	69.4%	$\chi^2 = 40.8933$ $p = 0.0000 (**)$
	throat swab	30	16.0%	25	6.0%	
	ear discharge	27 ^{b)}	14.4%	46 ^{b)}	11.1%	
	tympanotomy exudate	17 ^{b)}	9.0%	28 ^{b)}	6.7%	
	nasal discharge ^{c)}	21	11.2%	16	3.8%	
	tonsillar swab	1	0.5%	0		
	mastoid abscess	0		1	0.2%	
	origin unknown	3	1.6%	10	2.4%	
Mainly detected bacteria other than <i>S. pneumoniae</i> and <i>H. influenzae</i>	Streptococcus group A	13	7.4%	8	2.1%	$\chi^2 = 33.2572$ $p = 0.0000 (**)$
	Streptococcus group B	1	0.6%	0	0.0%	
	MSSA	18	10.3%	16	4.2%	
	MRSA	2	1.1%	0	0.0%	
	<i>S. epidermidis</i>	14	8.0%	13	3.4%	
	<i>Klebsiella</i> spp., etc. ^{c)}	12	6.9%	17	4.4%	
	<i>P. aeruginosa</i>	1	0.6%	0	0.0%	
	no viable cells	37	21.1%	0	0.0%	
Age	< 1 year	19	10.9%	48	12.5%	$\chi^2 = 82.0022$ $p = 0.0000 (**)$
	1 year	26	14.9%	121	31.4%	
	2 years	10	5.7%	56	14.5%	
	3 years	12	6.9%	44	11.4%	
	4-6 years	40	22.9%	80	20.8%	
	≥ 7 years	58	33.1%	34	8.8%	
	unknown	10	5.7%	2	0.5%	
Prior antibacterial agent ^{d)}	penicilline	7	4.0%	13	3.4%	$\chi^2 = 33.0761$ $p = 0.0000 (**)$
	cephems	27	15.4%	63	16.4%	
	penems	0	0.0%	4	1.0%	
	macrolides	5	2.9%	31	8.1%	
	new quinolones	0	0.0%	1	0.3%	
	fosfomycin	2	1.1%	0	0.0%	
	ST preparation	0	0.0%	1	0.3%	
	used (drug unknown)	5	2.9%	19	4.9%	
	not used	87	49.7%	222	57.7%	
	unknown	43	24.6%	38	9.9%	

^{a)}including rhinorrhea, postnasal discharge.

^{b)}including patients whose epipharynx swab was taken at the same time.

^{c)}including *Enterobacteriaceae* other than *Klebsiella* spp.

^{d)}including patients treated concomitantly with the drug.

年齢層や本調査の目的とした肺炎球菌あるいはインフルエンザ菌が関与する疾患とはやや異質の疾患が多く含まれていると考えざるを得ない結果であった。

3. 検出された細菌の消長について

前述した各種検査材料からの細菌検出状況に鑑み、同一症例で初回と2回目の検査材料が同種である症例について、2回目の検査が行われるまでの期間をFig. 5に示した。最短は2日であるが、最長は67日とばらつく。そのことから、これらの症例の平均間隔日数とその標準偏差を求め、標準偏差の3倍値を超える症例については除外し、さらに平均間隔日数と標準偏差を求めることを繰り返し、除外する症例が認められなくなる日数間隔を求めた。その結果は2日から11日の間隔となり、その正規分布曲線から、この範囲に入る症例につい

て肺炎球菌、インフルエンザ菌ならびにモラキセラ・カタリスの消長を調べることにした。

その結果を検出された細菌の耐性型と共に示す。Table 5は上咽頭由来菌の消長について調べたものであるが、菌の消長を示すカテゴリーとしては、「出現」、「増加」、「不変」、「減少」、「消失」、「菌(-)の持続」の6段階としたが、「出現」には当初の菌検査が(-)であったものが、この期間内において菌が出現してきた症例と、同一菌種ではあるが初回検出時の細菌の血清型や薬剤耐性型と異なる菌が菌交代現象として検出された例数を()内に記した。同様に、「消失」にも、単なる消失ではなく、菌交代現象として血清型や耐性型の異なる菌が出現してきた例を()内に記した。なお、菌の消長を示すカテゴリーの意義については考察で述べる。

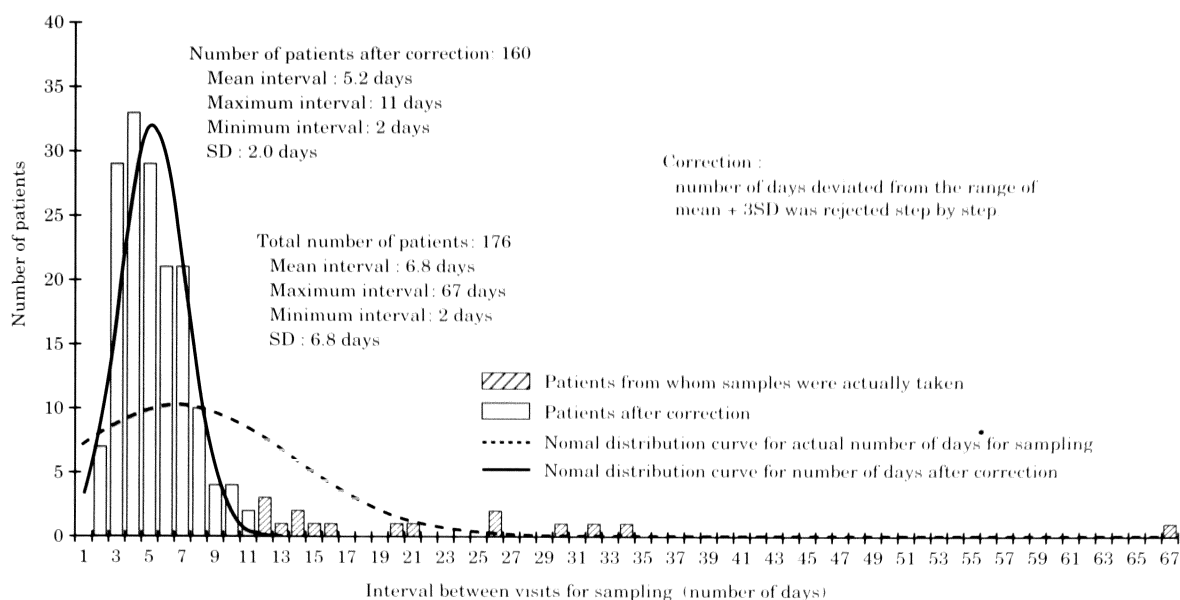


Fig. 5. Interval between visits at which specimens of the same type were taken. Epipharynx swab: 163 Throat swab: 4; Ear discharge: 16; Tympanotomy exudates: 1; Postnasal discharge: 1; Nasal discharge: 9.

一方、 χ^2 検定によれば、肺炎球菌にはカテゴリー間の菌の消長に有意差が認められた。すなわち、PSSPでは例数は必ずしも多くないが消失例(54%)、減少例(31%)であるのに比して、出現あるいは増加例が見られていない。それに比してpbp 2xでは消失例(20%)や減少例(16%)も見られるが、増加例(28%)と出現例(24%)がやや多くみられることが目につく。pbp 1a+2xでは消失や減少例は少なく、ほとんどが不変か増加あるいは菌交代現象として出現している。pbp 2x+2bは多くは検出されていないが、消失例(43%)がやや多く、不変、増加、出現という菌も見られている。PRSPもまた、消失例(23%)もあるが、不変例が多く、増加あるいは出現という例がそれほど多くないことに気づく。

インフルエンザ菌では、これらのカテゴリー間に χ^2 検定による有意差は見られていないが、Amp-Sでは消失例(53%)、減少例(22%)がめだち、BLNARでは消失例(37%)もあるが、不変あるいは増加、出現といった例もみられている。

モラキセラ・カタラリスは薬剤耐性型に層別していないが、消失例(35%)がやや多いが、減少例、不変例、増加例、出現例はほぼ同率に見られている。

4. 検出された上咽頭由来細菌の動向についてのポピュレーション解析

上述した現象を確認するために、これらの検出された細菌を薬剤耐性型に層別して、細菌検査期日をX軸に、検出菌量をY軸にとってプロットし、その分布状況にポピュレーション解析を加えた。結果はFigs. 6, 7に示すごとく、相関係数は薬剤耐性型によっては有意でないもの、あるいは例数が少ないもの、かつ2~3日目の

検体が少ないといった問題を抱えているが、いずれの薬剤耐性型においても、もっとも相関性の高い曲線として、4次元方程式があてはまることが示された。また、上咽頭以外の検体由来の検出細菌についても検討したが、Table 6に示すごとく、検体数が少なく、解釈に足る資料とはなり得なかった。

5. 検出された肺炎球菌、インフルエンザ菌の各種抗菌薬に対する感受性

Fig. 8に肺炎球菌について調べた成績、Fig. 9にインフルエンザ菌について調べた成績を図示した。ただし、ここでは、上述した検査期間が11日以内の症例から検出されたものだけではなく、1回だけの検査症例も、2回目の検査期日が大きく外れている症例も含まれている。現象としては、多くの薬剤において1回目検出細菌の感受性分布と2回目以降検出細菌の感受性分布に、t検定として有意でないが、一様に微妙な差が見られていることが注目される。

このような現象をPCR法による薬剤耐性型との関連において色分けしてそれぞれの図に図示した。一般にpbp 1a+2x株はペニシリン系よりセフェム系薬に対してPRSPと変わらない高い耐性値を示す。つまり、セフェム系薬とペニシリン系薬が示す各PBPに対する親和性の相違と共に、セフェム系薬のなかでも、いずれのPBPに、より親和性を有する薬剤であるかが反映される結果となっている。

一方、このようなMICの変動は β -ラクタム薬とは作用機序の異なるマクロライド系薬においても見られた。マクロライドに耐性を示す肺炎球菌の多くはPISP, PRSPであることが示されている。その点、ニューキノロン系薬は、いまのところ大きな影響は受けて

Table 5. Shedding of bacteria detected in the epipharynx (changes in No. of bacteria in first and second tests)

Bacterial growth pattern		<i>S. pneumoniae</i> ($\chi^2 = 29.2444$ $P = 0.0223$ (*))					<i>H. influenzae</i> ($\chi^2 = 10.3175$ $P = 0.5881$)					<i>M. catarrhalis</i>	
		no growth	classification of drug resistance				no growth	classification of drug resistance				no growth	growth
			PSSP	pbp 2 x	pbp 1 a + 2 x	pbp 2 x + 2 b		Amp-S	BLNAR	β -lac	β -lac + BLNAR		
Appearance (including superinfection)	(-) $\rightarrow$ (+++)												1
	(-) $\rightarrow$ (++)			3 (2)	3 (2)	1 (1)	4 (1)		1				4
	(-) $\rightarrow$ (+)			3 (1)	2 (2)	2	5	2	3 (1)				13
	subtotal		0 (0%)	6 (24%)	5 (23%)	3 (21%)	11 (18%)	2 (4%)	4 (11%)				18 (18%)
Increase	(++) $\rightarrow$ (+++)				2		2	1					4
	(+) $\rightarrow$ (+++)			1			2						1
	(+) $\rightarrow$ (++)			6	4	2	3	1	4				9
	subtotal		0 (0%)	7 (28%)	6 (27%)	2 (14%)	7 (12%)	2 (4%)	4 (11%)				14 (14%)
Unchanged	(+++) $\rightarrow$ (+++)			1	1		2						1
	(++) $\rightarrow$ (+++)				4	1	12	1	4				8
	(+) $\rightarrow$ (++)		2	2	3	1	6	7	6				12
	subtotal		2 (15%)	3 (12%)	8 (36%)	2 (14%)	20 (33%)	8 (16%)	10 (26%)				21 (21%)
Decrease	(+++) $\rightarrow$ (++)				1	1	2		2				1
	(++) $\rightarrow$ (++)		1	1				3	2				0
	(+) $\rightarrow$ (++)		3	3	2		6	8	2	1			11
	subtotal		4 (31%)	4 (15%)	3 (14%)	1 (7%)	8 (13%)	11 (22%)	6 (16%)	1 (17%)			12 (12%)
Elimination (including elimination/ replacement)	(+++) $\rightarrow$ (-)			1				2	1				2
	(++) $\rightarrow$ (-)		4 (1)	1 (1)		3 (2)	4 (2)	11 (1)	5	3			11
	(+) $\rightarrow$ (-)		3 (1)	3		3 (1)	10 (2)	13	8	2	1		22
	subtotal		7 (54%)	5 (20%)	0 (0%)	6 (43%)	14 (23%)	26 (53%)	14 (37%)	5 (83%)	1		35 (35%)
Bacteria (-)	(-) $\rightarrow$ (-)	28						54				39	
Total		28	13	25	22	14	60	49	38	6	1	39	100

(-): No colony; (+): Number of colonies <20; (++) : Number of colonies 20-100; (+++): Number of colonies >100

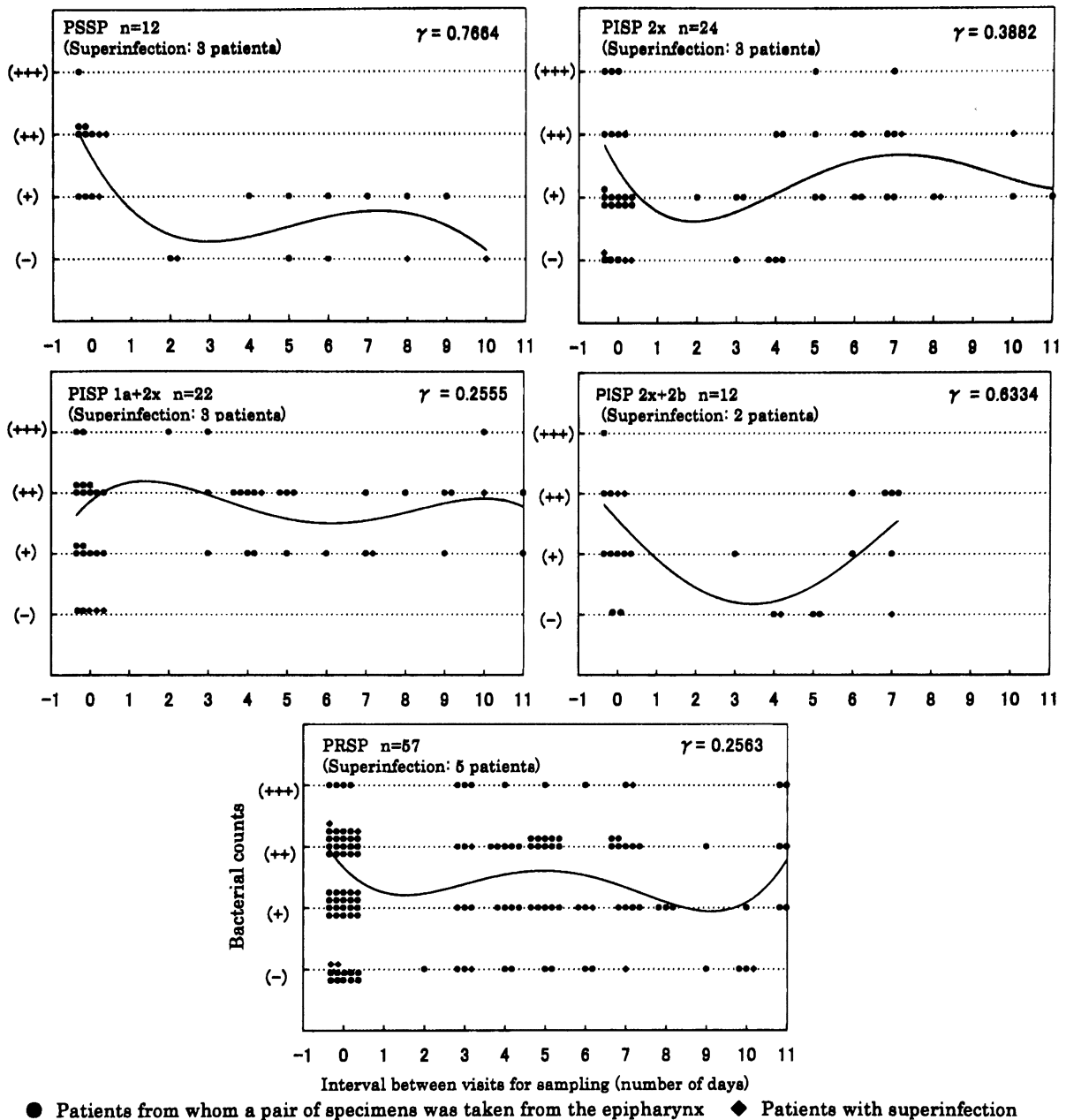


Fig. 6. Change in *Streptococcus pneumoniae* derived from the epipharynx after treatment with cefditoren-pivoxil (population analysis).

Bacterial content: (-): No colony; (+): Number of colonies <20; (++) : Number of colonies 20-100; (+++): Number of colonies >100.

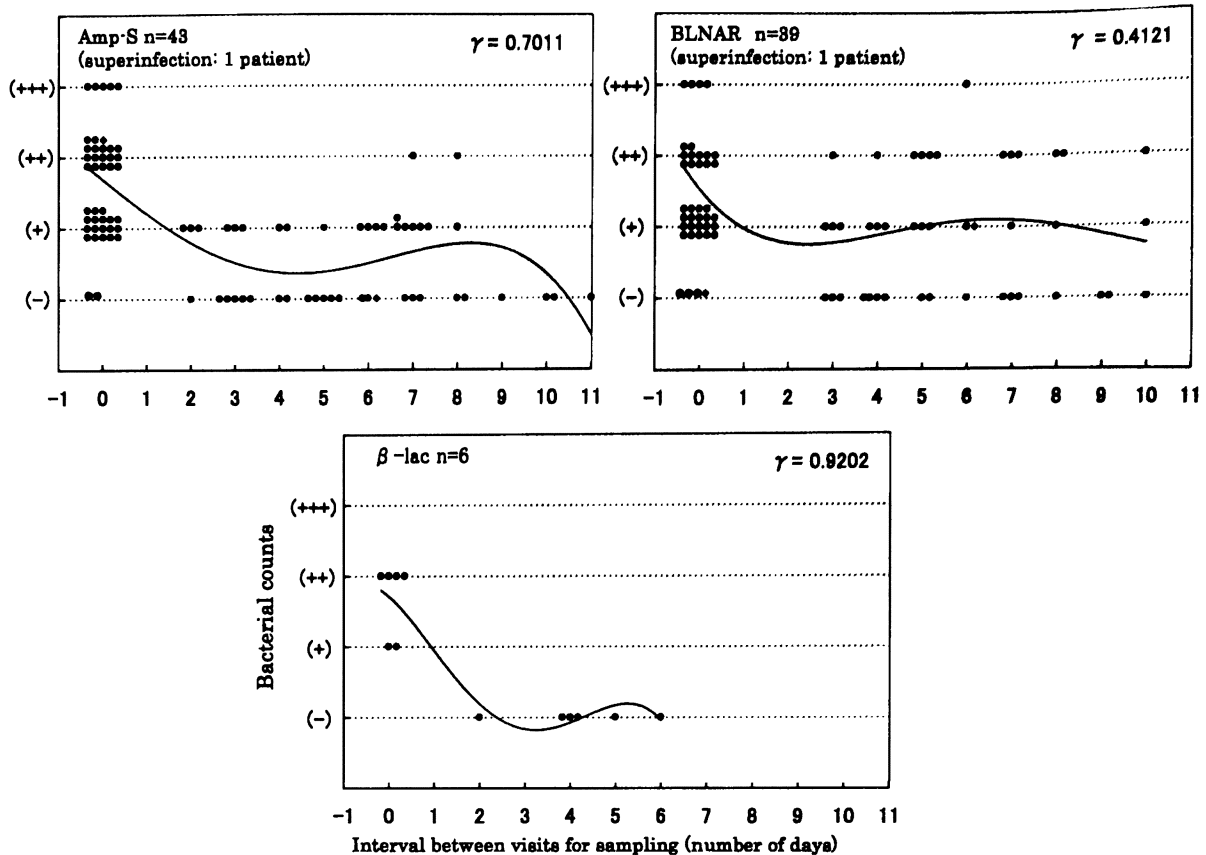
いない。また、インフルエンザ菌においては、肺炎球菌と異なり、セフェム系薬のみではなく、カルバペネム系薬やベネム系薬に対する感受性の変動が肺炎球菌より大きい傾向にあることが注目された。

6. 上咽頭から検出された細菌の起炎性について

本調査における上咽頭ぬぐい液の検出細菌と検体のグラム染色による検鏡・白血球浸潤像の意味を検討するために、患者側の細菌性炎症にかかわる要因との関係を絡めて検討した。

Table 7 に初回調査時の細菌性炎症にかかわる患者側

の要因として「罹病期間」と「体温」、その他に検体送付時に検体に添付されてきた検査材料が膿性であったか否かという「検体の性状」の記載を採り上げた。ただし、「検体の性状」については、その記載が添付されていないものが多く、後述する変数増減法による偏相関係数の算定には加えなかった。また、細菌性炎症像に関係する臨床症状としては、「咽頭」や「扁桃」あるいは「鼓膜」などの所見や「鼻汁」、「中耳分泌物」の性状など、より密接な関係がうかがえる所見もあるが、これらの臨床所見の調査票への記入は小児科医と耳鼻咽喉科医とでは



● Patients from whom a pair of specimens was taken from the epipharynx ◆ Patients with superinfection

Fig. 7. Change in *Haemophilus influenzae* derived from the epipharynx after treatment with cefditren pivoxil (population analysis).

Bacterial content: (-): No colony; (+): Number of colonies <20; (++) : Number of colonies 20–100; (+++) : Number of colonies >100.

異なっており、これらの臨床所見を含めて解析するには欠落データが多くなり、検討は行い得なかった。

いずれにしても、白血球浸潤像とこれらの検討項目との間においては χ^2 検定において、肺炎球菌とインフルエンザ菌の検出菌量との関係で有意であり、偏相関係数算定の上からもまた、初期調査検体の白血球浸潤像は、インフルエンザ菌、モラキセラ・カタラリス、肺炎球菌の順に検出菌量と関連するという結果であった。この表を詳細に眺めると白血球浸潤像の(+++)の縦のカラムには、これに該当する症例は少ないものの、インフルエンザ菌、モラキセラ・カタラリスでは、交叉するカラムに(++)あるいは(+++)の菌量が認められる症例は少なく、逆に肺炎球菌では(++)が3例、(+++)が4例見られている。つまり、発症の初期においてはインフルエンザ菌やモラキセラ・カタラリスより肺炎球菌の方が病原としてかかわっている可能性が高いことが示されている。また、白血球浸潤像(-)のカラムには肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラキセラ・カタラリス3菌種とも菌が検出されても菌量は(+)程度であることも注目された。患者側の炎症性要因として採

用した「罹病期間」もまた有意の関係にあり、ことに1～3日の症例において、白血球浸潤像が(-)のものと(+++)の両極にあるものがあるのが注目された。

2回目調査の検体の解析には、Table 8に示すごとく、細菌性炎症像と関係するものとして「CDTR-PI投与期間」、「経過観察期間」と「体温」を採り上げた。また、「検体の性状」も採り上げたが、記載洩れが多いのは初回調査の際と同様である。その他の臨床症状を加えなかったのも初回調査時の理由と同様である。ここでは χ^2 検定で有意となるものがみられていない。一方、偏相関係数では、肺炎球菌、インフルエンザ菌、「体温」の順に有意であることが示されている。

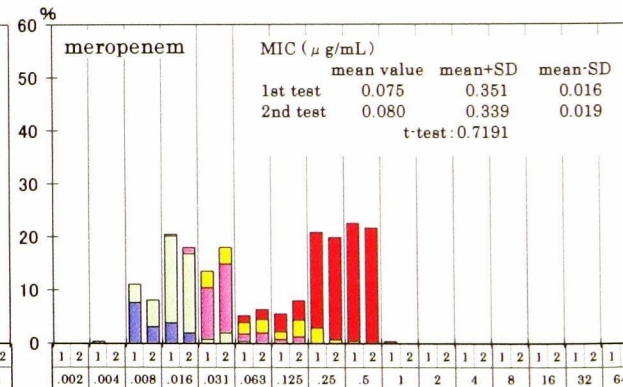
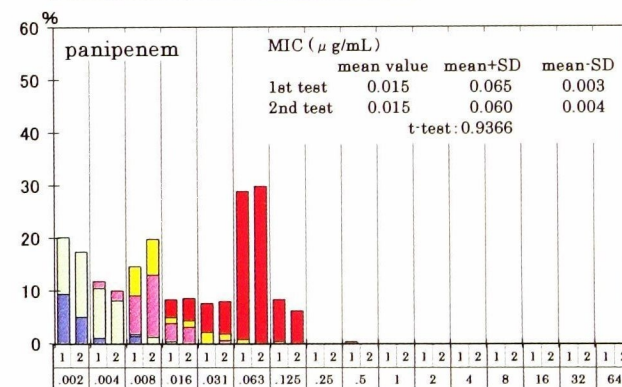
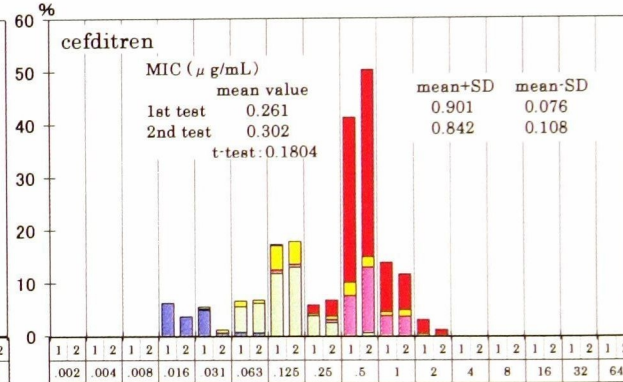
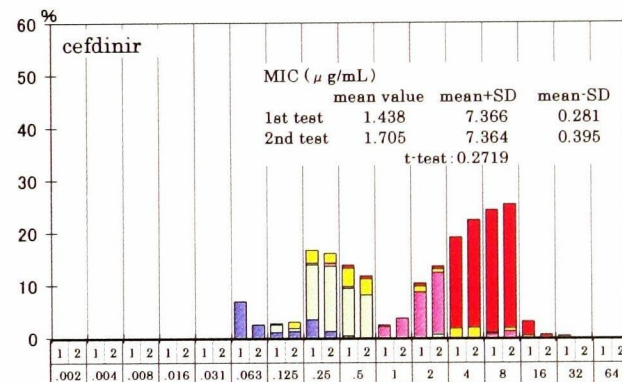
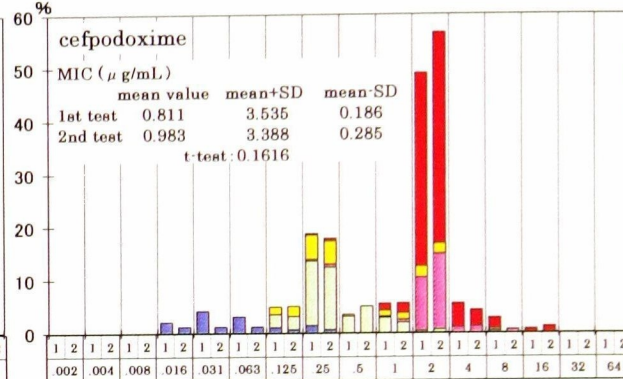
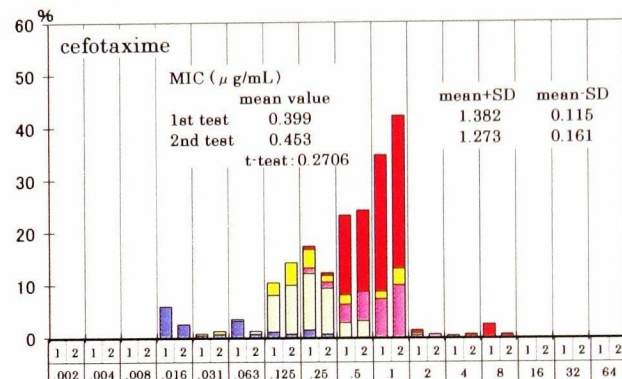
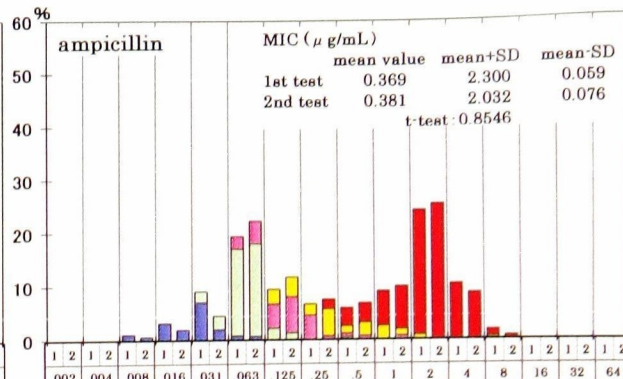
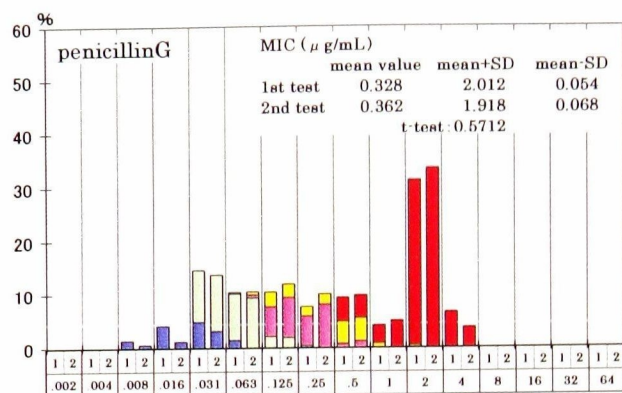
そして、CDTR-PI投与後においては、投与前に比して白血球浸潤像(+++)あるいは(++)の症例が減少している。このことはCDTR-PIが総じて有効に働いていることを意味するが、逆に肺炎球菌の検出量(++)、(+++)のものに白血球浸潤像(++)のものがやや多いことも注目する必要がある。

「体温」の偏相関係数が有意であるのは、CDTR-PI投与後であるにもかかわらず38℃以上の発熱患者が少

Table 6. Shedding of bacteria detected from specimens other than the epipharynx (throat swab: 4 specimens, ear discharge: 13 specimens; tympanotomy exudate: 2 specimens; nasal discharge: 3 specimens)

Bacterial growth pattern		<i>S. pneumoniae</i>				<i>H. influenzae</i>					<i>M. catarrhalis</i>	
		no growth	classification of drug resistance			no growth	classification of drug resistance				no growth	growth
			PSSP	pbp 2 x	pbp 1 a + 2 x	pbp 2 x + 2 b	PRSP	Amp-s	BLANR	β -lac	β -lac + BLNAR	
Appearance (including superinfection)	(-) → (+++)								1			
	(-) → (++)			1								1
	(-) → (+)								1		1(1)	1
	subtotal			1					2		1	2
Increase	(++) → (+++)			1								
	(+) → (+++)											
	(+) → (++)			1								
	subtotal			2								
Unchanged	(+++ → (+++)											1
	(++) → (++)											
	(+) → (+)						2					
	subtotal						2					1
Decrease	(+++ → (++)						2					
	(++) → (+)											
	(++) → (+)											
	subtotal						2					
Elimination (including elimination/ replacement)	(+++ → (-)			1				1				2
	(++) → (-)		1	1			1	3				
	(+) → (-)					1	1	5(1)	1			1
	subtotal		1	2		1	2	9	1			3
Bacteria (-)	(-) → (-)	9										16
Total		9	1	4	1	1	6	9	3	0	1	16

(-) : No colony; (+) : Number of colonies <20; (++) : Number of colonies 20-100; (+++) : Number of colonies >100



Continued on following page

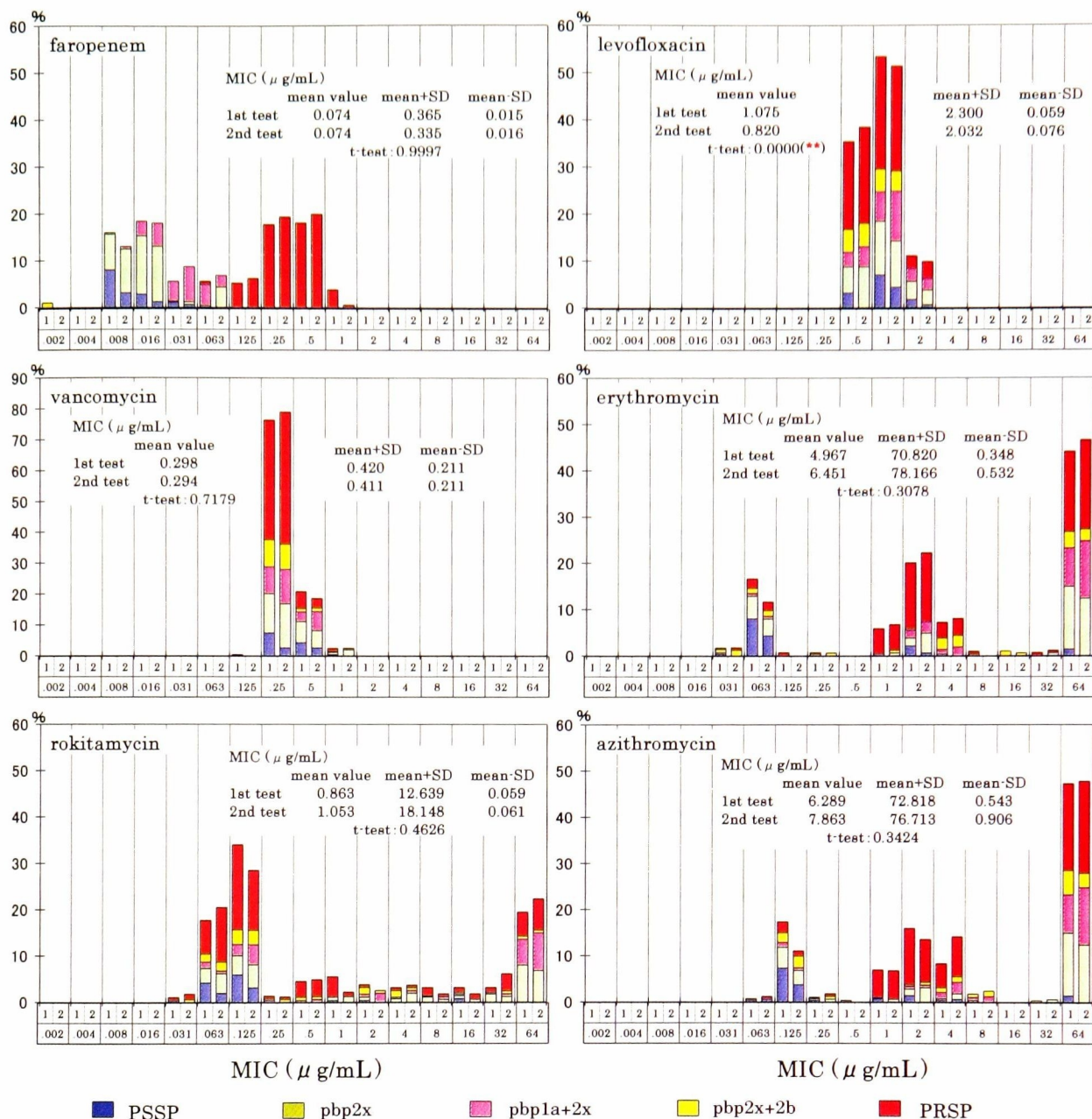


Fig. 8. Comparison of susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* isolated in first and second tests of various antibacterial agents (1st test: n=288, 2nd test: n=161). "1" and "2" in the MIC column show the number of tests.

数見られることと、体温は36℃台になっているが白血球浸潤像はなお(++)、(+++)にあるものがあることと関連している。前者の発熱持続患者の白血球浸潤像に(-)あるいは(+)の者がいることから、発熱には細菌感染以外の要因が絡んでいるとも考えられる所見である。また、抗菌薬投与後において発熱が持続する場合には白血球浸潤像の有無を確かめることなど、細菌感染の関与を察知することがきわめて重要であることが示唆された。

これらの解析結果を Figs. 10, 11 に図示した。Fig. 10 に矢印で示すごとく、CDTR-PI 投与後、白血球浸

潤像は(++)から明らかに(+)の側にシフトして、改善の傾向にあることは明らかである。しかし、3菌種共、検出菌量を減少せしめることはできるが、完全に(-)にするには至らないのが上咽頭ぬぐい液における特徴である。ことにその傾向は肺炎球菌において顕著で、それに比べればインフルエンザ菌では除菌傾向は著明、モラキセラ・カタラリスはそれよりやや緩やかであることが示されている。

一方、Fig. 11 によれば、初回調査と2回目調査の白血球浸潤像の改善像はもとより、上記3菌種の検出量においても有意な差が見られており、そこには投与され

たCDTR-PIが大きく関与していることは明らかである。

7. 主治医による臨床的手応えについて

CDTR-PI投与の臨床効果における主治医の「臨床的手応え」の根拠と、その妥当性について2回目以降の細菌検査が行われた症例を対象にして行った。つまり、調査票に記載されている患者背景や臨床症状などの患者情報をそのグレードにしたがって数量化し、それにあわせて細菌検査から得られた白血球浸潤や検出菌量なども数量化して、これらを説明変数とする数量化Ⅱ類による多変量解析を行った。基準変数(目的変数)は主治医による「臨床的手応え」で、ここでは「著効群(効果は顕著であった)」、「有効群(効果はあった)」および「無効群(効果はまあまあであった、効果はなかったの2群が含まれる)」の3つのカテゴリーに分類した。このように分類した根拠には「効果はなかった」とする症例が極端に少なく、「効果は顕著であった」とする症例が多かったことに起因する。

Fig. 12に全症例に共通して記載されている患者情報と検出細菌などを説明変数とした解析結果を示す。患者情報としては、この他に臨床所見が大切であるが、前述したように小児科医が記述する欄と耳鼻咽喉科医が記述する欄には相違が見られ、それらを加えると欠落例が多くなり、全症例の検討に足る説明変数とはなり得なかった。図に見られるとおり、レンジによる順位と偏相関係数による順位に合致しない説明変数が存在する。その理由は各カテゴリーに該当する症例数が極端に少ないものが混在することに由来する。ここでは偏相関係数による順位を重視すべきであろう。しかし、最下段の目的変数である「臨床的手応え」は、レンジとして表現された各カテゴリー・スコアをそのカテゴリーに該当する各症例にあてはめて算出した平均値ならびに標準偏差であるから、レンジによる順位も記載した。

偏相関係数による順位によれば、「臨床的手応え」は患者の年齢ともっとも強く相関する。1歳未満での罹患患者の治療率は悪く、1歳台、2歳台での治療率がよい傾向にあることと対照的である。その後、年齢にしたがって5歳での治療率がやや悪くなる傾向にあるのは、なんらかの器質的疾患が加わっていることを疑わせる。

次に関係するのが「感染症診断名」で、急性中耳炎では著効に傾く例が多いのに対し、急性上気道感染症ならびに急性中耳炎に気道感染症を合併した症例では無効例に傾いている。いずれにしても気道感染症での有効率が低いことになり、急性中耳炎との間には相反する現象が見られている。この現象からは、小児科関連の感染症では治り難いのか、あるいは主治医の判定に小児科医と耳鼻咽喉科医との間に視点の相違があるのかということが疑われる。それに加えて、第一報で触れたことであるが、急性中耳炎の発症起点には、その前段階で必ず急性気道

感染症が存在するはずで、耳鼻咽喉科医が判断する罹病期間と小児科医が判断する罹病期間の間に相違があり、それが治癒と判断するまでの期間に差が生じている原因とも考えられる。

3番目は、2回目調査時の「体温」である。38℃あるいは37℃台の発熱が続けば、成因のいかにかかわらず、主治医が「手応えなし」と判断することは十分に肯ける。

4番目は「経過観察日数」である。無効例には「CDTR-PI投与」後1~3日目で判断されている例が多い傾向にあることが示されている。一方、著効例は7日以上経過して判断される傾向にあることが示されている。すなわち、効果を判断するにはにわか早急に過ぎるというパターンと、遅きに過ぎるというパターンが混在していることになる。抗菌薬投与の効果判定基準には、それぞれの疾患が示す特徴に応じて、判定する病日を明確にする必要があることが示されている。

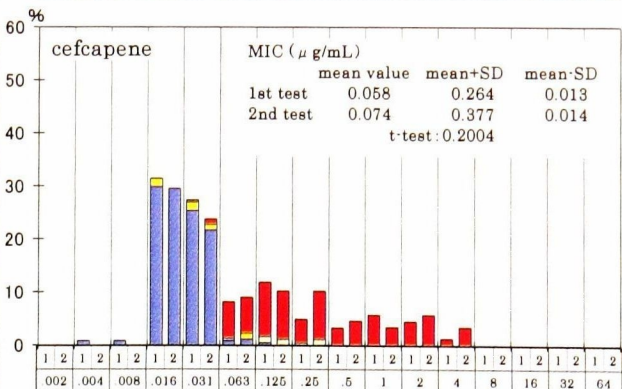
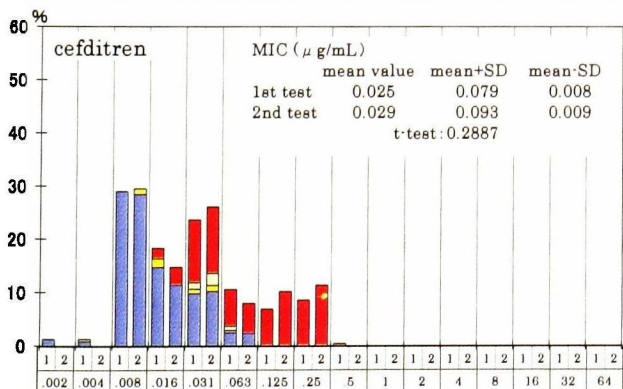
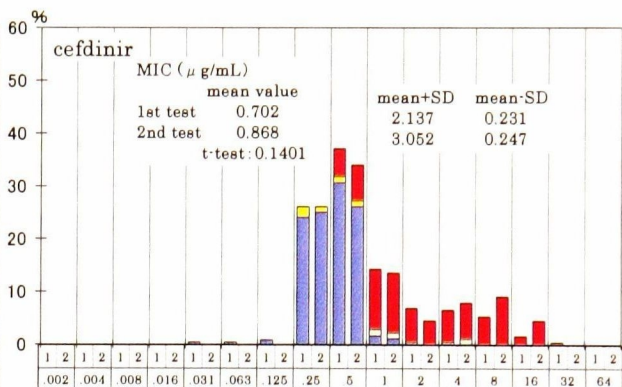
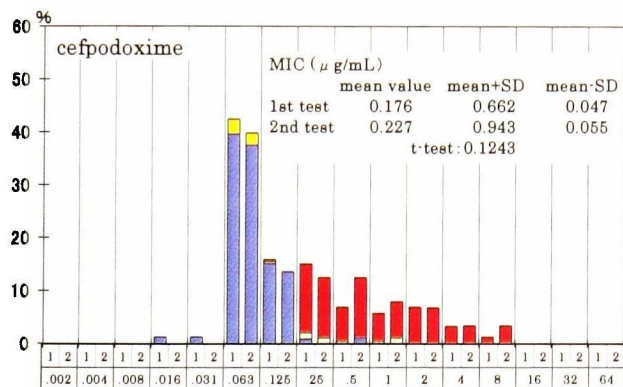
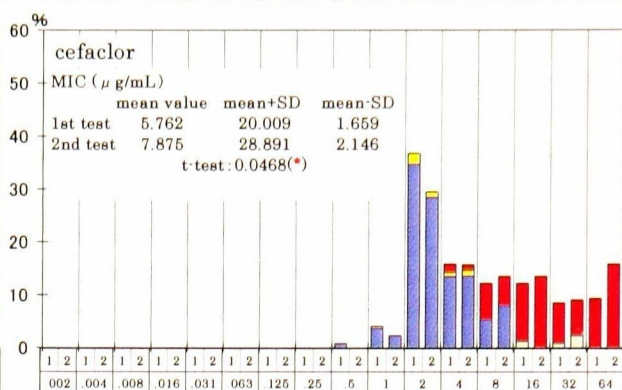
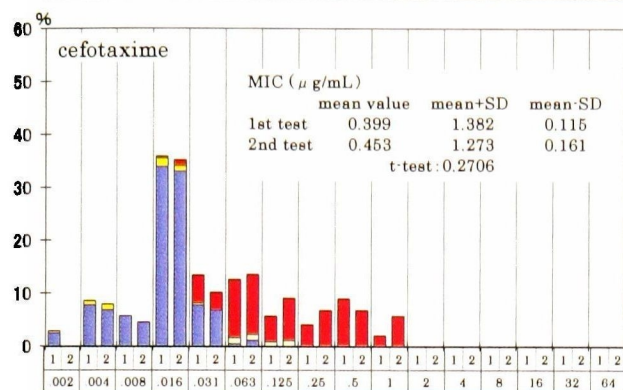
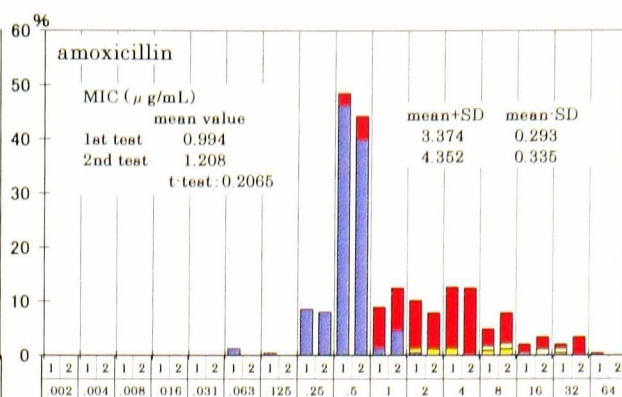
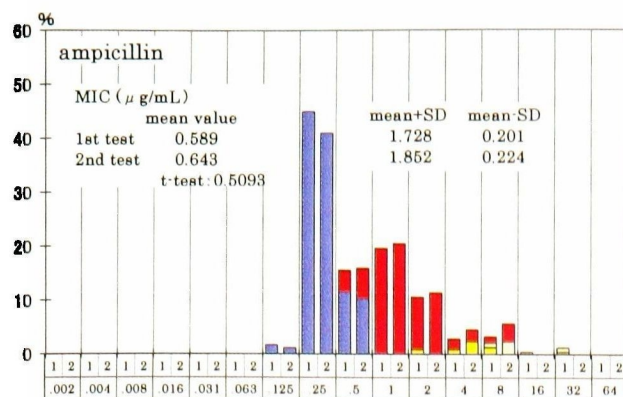
5番目には初回調査時の「体温」が関係を有している。初診時に38℃以上の発熱を有する小児が解熱をすれば、著効と判断する主治医あるいは患者家族の心理が大きくかわっていると考えられる。

6番目からは検体の細菌検査から得られる情報がかかわってくる。まず初回検査時の「検鏡・白血球浸潤像」で、白血球浸潤像(-)の群に無効例に傾く症例が多いことが示されている。つまり、この時点では検出された細菌による感染は存在していなかったが、CDTR-PIの投与にかかわらず、重感染が惹起されたとも考えられる。逆に、もともと白血球浸潤像が認められないような疾患は、これらの細菌が関与する疾患でなかったとも考えられる。これらの調査あるいは治療に際しては、当初における症例の選択が重要であることが示されている。

7番目と8番目には2回目調査時のモラキセラ・カタラリスと肺炎球菌の検出菌量が関係している。つまり、この時点で検出菌量が(++)あるいは(+++)である症例は無効に傾くということである。主治医はこれら細菌検査の結果によって臨床効果を判断しているのではないとしても、検体から得られる検鏡所見や検出細菌はこれらと有意な関係をもっていることになる。

最下段の目的変数「臨床的手応え」の平均値を見れば、無効群は(-)の側に位置し、有効群は中間に、著効群は(+)の側に位置する。それは「臨床的手応え」のカテゴリーと矛盾はしていない。しかし、これらの平均値と標準偏差をもとに、これら3つの集団の正規分布図を描いてみると、重なり合う部分も多く、相関比は0.3038となり、これらの説明変数だけでは主治医による「臨床的手応え」を説明できるものとはならないということであった。

そのため、小児科医が関与した症例と耳鼻咽喉科医が関与した症例に層別して、主治医が臨床症状のなかに重



Continued on following page

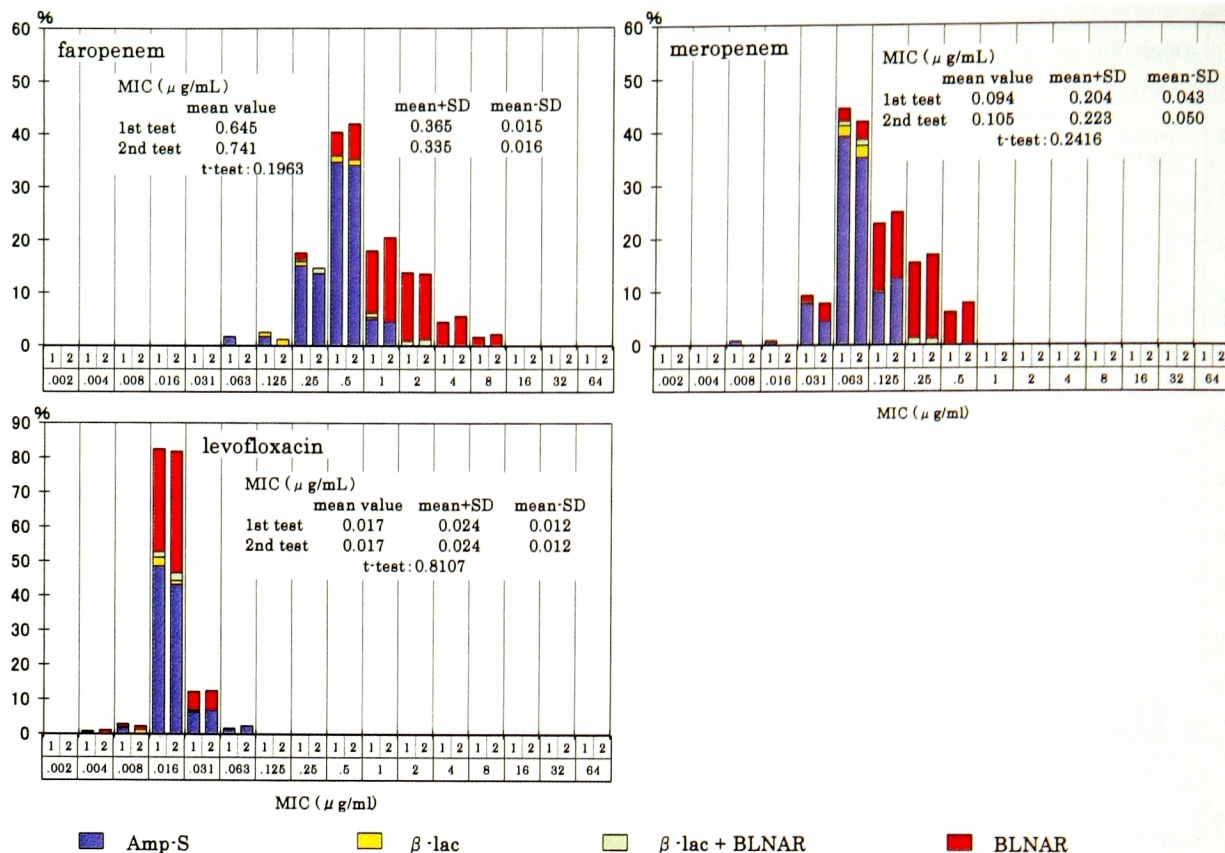


Fig. 9. Comparison of susceptibilities of *Haemophilus influenzae* isolated in first and second tests of various antibacterial agents (1st test: n=288, 2nd test: n=161). "1" and "2" in the MIC column show the number of tests.

きをおいて判断しているかを, Fig. 12 と同様にして解析した。

小児科関連の症例には「鼻汁の性状」, 「咽頭発赤」, 「扁桃発赤」, 「扁桃肥大」ならびに「咳嗽」についての記述が多いことから, これらを説明変数とした解析を加えた。その結果を Fig. 13 に示す。偏相関係数を見れば, 1 位は初回調査時の「扁桃発赤」, 2 位は 2 回目調査における「鼻汁の性状」, 3 位には臨床症状ではなく「罹病期間」が入り, 4 位に初回調査の「咽頭発赤」, 5 番目に初回調査の「鼻汁の性状」, 6 位, 7 位に初回と 2 回目調査の「体温」, 8 位に 2 回目調査の「咳嗽」, 9 位に「年齢」, 10 位に 2 回目調査の「扁桃肥大」, 11 位に「経過観察期間」, 12 位に「CDTR-PI 投与期間」などが有意な関係にあることが示されている。しかも, 最下段に示した「臨床的手応え」は Fig. 12 と異なり, 無効群が (+) の方向, 著効群が (-) の方向に示されているが, 相関比は 0.6652 となり, 「無効群」「有効群」「著効群」の 3 群は有意に識別されているという結果である。ただし, これらの平均値と標準偏差からそれぞれの群の正規分布図を描くと, 「無効群」と「有効群」の間には, まだ重なり合う部分があって, 明瞭な識別ができるものではなかった。

Fig. 14 に耳鼻咽喉科関連の症例の解析結果を示す。ただし, 耳鼻咽喉科関連の症例では, 調査票に記載されている臨床症状に欠落症例がめだち, 耳鼻咽喉科領域の感染症に関連すると思われるすべての臨床症状について, 同時に解析するにはサンプル数が不足して行い得なかった。Fig. 14 は代表的な解析例であるが, 主治医の「臨床的手応え」の判断根拠の 1 位には初回調査時の「鼓膜腫脹」であることが示され, 2 位には臨床症状ではなく「罹病期間」, 3 位に初回調査時の「中耳分泌物の性状」, 4 位に 2 回目調査時の「鼓膜腫脹」, 5 位に 2 回目調査時の「耳痛」, 6 位に初回調査時の「鼓膜発赤」, 7 位に「経過観察期間」, 8 位に 2 回目調査時の「鼓膜発赤」, 9 位に「年齢」などが有意な関係にあることが示されている。最下段に示した「臨床的手応え」の相関比をみると 0.6343 ということであり, ここでも「無効群」と「有効群」, 「著効群」との識別は有意であることが示されている。ただし, ここでも平均値と標準偏差の欄をみると, 「著効群」と「有効群」との識別は必ずしも明瞭とはいえない結果であった。

III. 考 察

冒頭にも述べたごとく, 本調査は調査の初期において, 細菌培養施行の有無によって登録症例を決定した

Table 7. Microscopic observation of gram-stained specimens in the first test
- Patients who underwent tests more than once (specimens: epipharynx) -

Factor		Leukocytic infiltration (134 patients) ^{a)}				χ^2 -test	partial correlation coefficient by variable change (129 patients) ^{b)}	
		(-)	(+)	(++)	(+++)			
Yes/No for prior antibacterial agents	yes	1	13	24	3	$\chi^2 = 1.7487$ $p = 0.6262$	0.0673	6 ^{c)}
	no	8	27	51	7			
Number of days of illness	1-3 days	7	26	37	9	$\chi^2 = 10.6575$ $p = 0.9960$	0.1966 (*)	4 ^{c)}
	4-6 days	0	6	23	1			
	≥7 days	2	5	15	0			
Body temperature	<37℃	7	7	25	4	$\chi^2 = 12.5472$ $p = 0.0508$	0.1285	5 ^{c)}
	≥37℃ and <38℃	0	10	21	2			
	≥38℃	2	19	29	3			
	unknown	0	4	0	1			
<i>S. pneumoniae</i>	(-)	4	12	24	3	$\chi^2 = 18.6407$ $p = 0.0284$ (*)	0.2106 (*)	3 ^{c)}
	(+)	4	17	21	2			
	(++)	1	11	29	3			
	(+++)	0	1	6	4			
<i>H. influenzae</i>	(-)	3	17	29	6	$\chi^2 = 17.9565$ $p = 0.0357$ (*)	0.3617 (**)	1 ^{c)}
	(+)	6	15	16	1			
	(++)	0	8	22	3			
	(+++)	0	0	8	0			
<i>M. catarrhalis</i>	(-)	7	19	22	6	$\chi^2 = 15.0044$ $p = 0.0908$	0.3310 (**)	2 ^{c)}
	(+)	2	11	26	4			
	(++)	0	9	24	0			
	(+++)	0	1	3	0			
Characteristics of specimens	serous	3	7	13	1	$\chi^2 = 3.8254$ $p = 0.2809$		
	purulent	2	22	46	5			
	unknown	4	11	16	4			

Microscopic observation of leukocytic infiltration: (-): leukocyte count ≤2-3/field; (+): leukocyte count >3-4 to 7-8/field, without fibrin deposition; (++) : leukocyte count >3-4 to 7-8/field, with fibrin deposition; (+++) : leukocyte count >8-9/field.

Bacterial content: (-): No colony; (+): Number of colonies <20; (++) : Number of colonies 20-100; (+++) : Number of colonies >100

(**): Related at significance of 1%; (*): Related at significance of 5%.

^{a)}"*S. pneumoniae*" and "*H. influenzae*" include patients in whose specimens bacteria of different serological of resistance was detected.

^{b)}Patients for data for all factors from "Yes/No for prior treatment with antibacterial agents" to "*M. catarrhalis*".

^{c)}Order by partial correlation coefficient.

が、培養の結果、肺炎球菌とインフルエンザ菌のうち、いずれも検出されなかった症例を除外した。そのため、その妥当性について検討する必要がある。そして、検討の結果、除外例には検査材料においても、肺炎球菌やインフルエンザ菌以外の検出菌についても、また患者の年齢層においても調査の目的としている症例とは多少異なる症例が多く含まれていることが判明した。

また、調査実施医療機関における検体採取回数や、肺炎球菌やインフルエンザ菌の検出率にもかなりのばらつきが見られ、それらのばらつきを最小限にするための検討を行ったが、市販後の使用実態下の調査では、この程度のばらつきは避けられないことが示された。調査開始の当初に除外規定のひとつとして採り上げていた1施設の調査症例数は5症例を上限とすることが、偏りを最小限に留める手立てであることをあらためて確認する結果となった。

調査した検体は上咽頭ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、耳漏、

鼓膜切開液、鼻汁など多岐にわたっていたが、それらの検体からの肺炎球菌やインフルエンザ菌の検出率には推計学的に有意な差が見られ、上咽頭ぬぐい液からの検出率がもっとも高く、CDTR-PI 投与後の細菌の消長を追求するには、1回目調査と2回目調査の検査材料が同一である症例について検討することが妥当と考えられた。

一方、これら細菌の消長を調べるには、1回目調査から2回目調査に至る期間についても調整する必要がある。そのため同一検体が2回以上にわたって調べられている症例について、2回目調査が行われるに至るまでの期日の平均値と標準偏差を求め、3倍の標準偏差域を逸脱する症例を棄却し、この操作を繰り返すことによって、最終的には2回目の調査が1回目検査後11日以内にある症例について検討することが適当であるところ

Table 8. Microscopic observation of gram-stained specimens in the second test

- Patients who underwent tests more than once (specimens: epipharynx) -

Factor		Leukocytic infiltration (125 patients) ^{a)}				χ^2 -test	partial correlation coefficient by variable change (119 patients) ^{b)}	
		(-)	(+)	(++)	(+++)			
Duration of CDTR-PI administration	1-3 days	4	19	5	0	$\chi^2 = 4.6551$ $p = 0.5887$	0.1526	4 ^{c)}
	4-6 days	6	49	18	1			
	≥7 days	5	12	6	0			
Number of days observed	1-3 days	4	16	5	0	$\chi^2 = 2.8892$ $p = 0.8806$	0.1374	5 ^{c)}
	4-6 days	6	44	15	1			
	≥7 days	5	20	9	0			
Body temperature	<37°C	12	58	20	1	$\chi^2 = 5.9496$ $p = 0.4289$	0.2399 (**)	3 ^{c)}
	≥37°C and <38°C	1	16	6	0			
	≥38°C	2	3	0	0			
	unknown	0	3	3	0			
<i>S. pneumoniae</i>	(-)	7	33	10	0	$\chi^2 = 12.5757$ $p = 0.1828$ (*)	0.2645 (**)	1 ^{c)}
	(+)	7	21	7	0			
	(++)	1	24	9	1			
	(+++)	0	5	5	0			
<i>H. influenzae</i>	(-)	11	58	16	1	$\chi^2 = 6.2704$ $p = 0.7126$ (*)	0.2544 (**)	2 ^{c)}
	(+)	3	17	8	0			
	(++)	1	6	4	0			
	(+++)	0	0	1	0			
<i>M. catarrhalis</i>	(-)	10	42	15	0	$\chi^2 = 11.5557$ $p = 0.2395$	0.0847	6 ^{c)}
	(+)	4	21	11	0			
	(++)	1	17	3	1			
	(+++)	0	5	0	0			
Characteristics of specimens	serous	2	28	10	0	$\chi^2 = 2.9697$ $p = 0.3963$		
	purulent	4	18	8	1			
	unknown	9	34	11	0			

Microscopic observation of leukocytic infiltration: (-): leukocyte count ≤2-3/field; (+): leukocyte count >3-4 to 7-8/field, without fibrin deposition; (++) : leukocyte count >3-4 to 7-8/field, with fibrin deposition; (+++) : leukocyte count >8-9/field.

Bacterial content: (-): No colony; (+): Number of colonies <20; (++) : Number of colonies 20-100; (+++) : Number of colonies >100

(**): Related at significance of 1%; (*): Related at significance of 5%.

^{a)}"*S. pneumoniae*" and "*H. influenzae*" include patients in whose specimens bacteria of different serological of resistance was detected.

^{b)}Patients for data for all factors from "Duration of CDTR-PI administration" to "*M. catarrhalis*".

^{c)}Order by partial correlation coefficient.

CDTR-PI: cefditoren pivoxil

において対象例を2回目調査までの期間を11日までとしたことと類似するものであった。

そして、これらの症例について、検出された肺炎球菌、インフルエンザ菌ならびにモラキセラ・カタラリスの消長を、検出された菌量や莢膜多糖体抗原にもとづく血清型、あるいはPCR法にもとづく薬剤耐性型によって層別し、その動向を出現(菌交代出現の例を含む)、増加、不変、減少、消失(菌交代消失の例を含む)の5つのカテゴリーにしたがって集計していくと、上咽頭ぬぐい液由来の肺炎球菌のCDTR-PI投与前後の菌の消長においては χ^2 検定により有意($p < 0.05$)となる結果が得られた。つまり、PSSPの多くはCDTR-PIの投与によって消失あるいは減少するが、PISPやPRSPでは消失するものもあるが、逆に不変、増加あるいは菌交代現象として出現してくるものもあるということである。こと

にpbp 2 x 株、あるいはpbp 1 a+2 x 株では、その傾向が認められることが注目された。

この現象の説明は、これらの菌をまとめて測定した各種抗菌薬に対する感受性結果のなかにも求められる。すなわち、pbp 2 x 株はペニシリン系薬、カルバペネム系薬およびベネム系薬に対してPSSPとほぼ同様なMICを示すが、セフェム系薬に対してはPSSPより耐性の側にシフトする。また、pbp 1 a+2 x 株は上記ペニシリン系3薬剤に対してもPSSPと異なる耐性の側にシフトしたMICを示す。そして、セフェム系薬に対してはCFDNのようにやや異なるパターンを示す薬剤もあるが、多くはPRSPとほぼ同様なMICを示す。ことに1回目調査時に得られた菌株と2回目調査時に得られた菌株では、微妙にMIC分布が異なっており、t検定の結果は有意とはいえないが、CDTR-PIの使用であるに

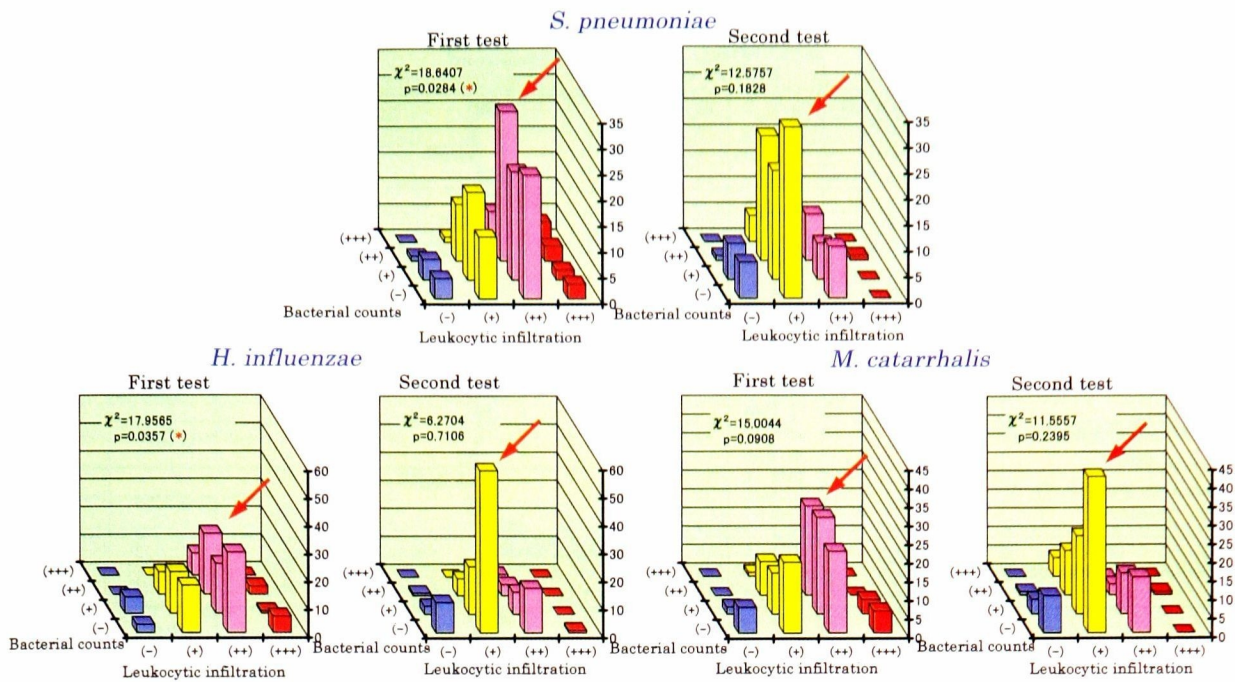


Fig. 10. Relationship between microscopic observation of leukocytic infiltration and bacterial counts in the epipharynx swab. Comparison between data in first and second tests in patients who underwent both tests.

Microscopical observation of leukocytic infiltration: (-): Leukocyte count $\leq 2-3$ /field; (+): Leukocyte count $>3-4$ to $7-8$ /field, without fibrin deposition; (++) : Leukocyte count $>3-4$ to $7-8$ /field, with fibrin deposition; (+++) : Leukocyte count $>8-9$ /field. Bacterial content: (-): No colony; (+): Number of colonies <20 ; (++) : Number of colonies $20-100$; (+++) : Number of colonies >100 . (**): Related at significance of 1%; (*): Related at significance of 5%.

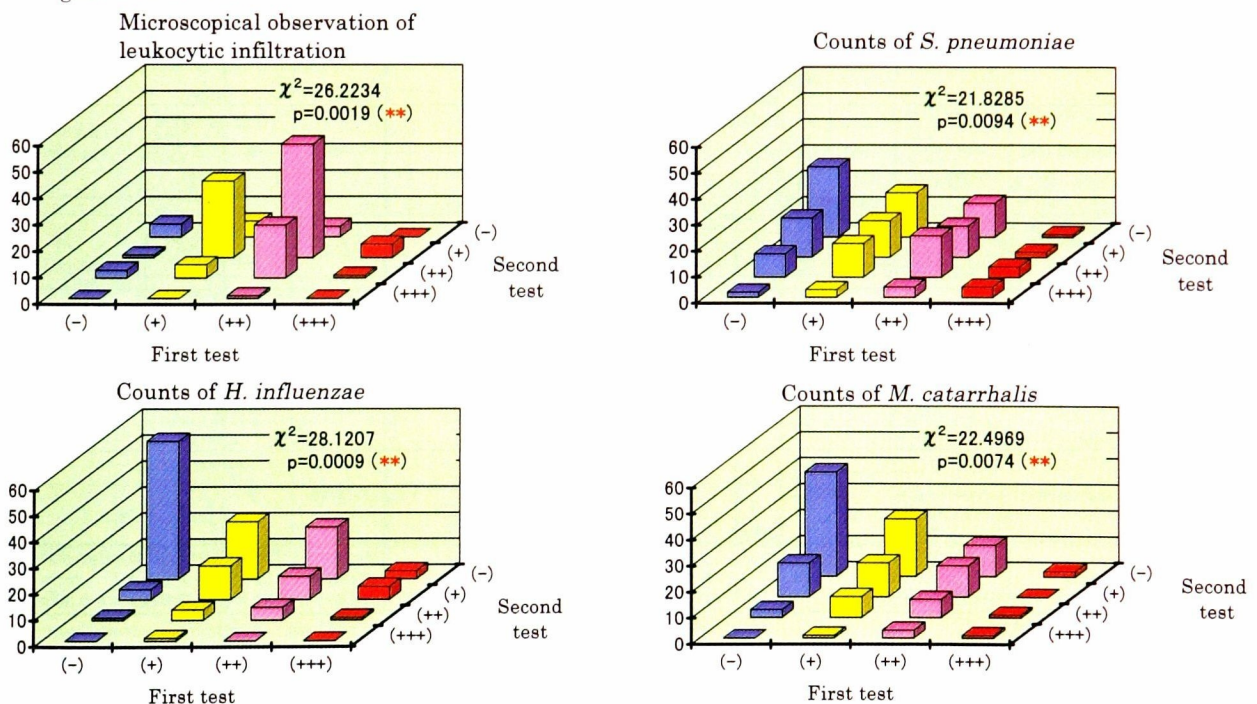


Fig. 11. Comparison microscopic observation of leukocytic infiltration and bacterial counts at first and second tests in patients who underwent both tests (Specimen: epipharynx).

Microscopical observation of leukocytic infiltration: (-): Leukocyte count $\leq 2-3$ /field; (+): Leukocyte count $>3-4$ to $7-8$ /field, without fibrin deposition; (++) : Leukocyte count $>3-4$ to $7-8$ /field, with fibrin deposition; (+++) : Leukocyte count $>8-9$ /field. Bacterial content: (-): No colony; (+): Number of colonies <20 ; (++) : Number of colonies $20-100$; (+++) : Number of colonies >100 . (**): Related at significance of 1%; (*): Related at significance of 5%.

Items		Category	Total	Not effective	Effective	Markedly effective	Category score		Range	Order by range	Partial correlation coefficient	Order by partial correlation coefficient
							Not effective	Markedly effective				
Category score												
-2.0 -1.0 0 1.0												
Diagnosis of infectious disease	acute upper respiratory tract infection		34	5	23	6			1.2974	6	0.3165 (**)	2
	acute bronchitis/pneumonia		14	2	8	4						
	acute otitis media (AOM)		33	3	18	12						
	AOM with respiratory tract infection		33	7	16	10						
Age	<1 year		15	4	8	3			1.7939	4	0.3542 (**)	1
	≥1 and <2 years		28	3	16	9						
	≥2 and <3 years		17	1	10	6						
	≥3 and <4 years		16	3	9	4						
	≥4 and <5 years		11	1	7	3						
	≥5 and <6 years		18	4	9	5						
Duration of disease	≥6 years		9	1	6	2			0.5784	11	0.1572	11
	1-3 days		65	7	37	21						
	4-6 days		32	6	21	5						
Yes/No for prior antibacterial agents	≥7 days		17	4	7	6			0.3658	15	0.1047	13
	no		84	13	46	25						
	yes		30	4	19	7						
Duration of CDTR-PI treatment	1-3 days		27	6	14	7			1.9414	3	0.1626	9
	4-6 days		69	9	39	21						
	≥7 days		18	2	12	4						
Number of days of observation	1-3 days		25	6	14	5			3.2521	1	0.2865 (**)	4
	4-6 days		61	9	32	20						
	≥7 days		28	2	19	7						
Body temperature	first investigation	<37℃	38	6	23	9			1.0242	7	0.2437 (*)	5
		≥37℃ and <38℃	31	4	17	10						
		≥38℃	45	7	25	13						
	second investigation	<37℃	86	10	47	29			2.0952	2	0.3145 (**)	3
		≥37℃ and <38℃	23	5	16	2						
		≥38℃	5	2	2	1						
Microscopic observation of leukocytic infiltration	first test	(-)	9	2	5	2			1.5042	5	0.2250 (*)	6
		(+)	35	5	22	8						
		(++)	65	9	35	21						
		(+++)	5	1	3	1						
	second test ^{a)}	(-)	14	3	8	3			0.8093	10	0.1469	12
		(+)	73	10	42	21						
(++)		27	4	15	8							
Bacterial counts/ <i>S. pneumoniae</i>	first test	(-)	38	4	29	5			0.0978	16	0.0231	16
		(+)	32	5	15	12						
		(++)	35	5	17	13						
		(+++)	9	3	4	2						
	second test	(-)	47	4	32	11			0.9848	8	0.1981 (*)	8
		(+)	29	5	14	10						
(++)		29	6	13	10							
Bacterial counts/ <i>H. influenzae</i>	first test	(+++)	9	2	6	1			0.3722	14	0.0972	15
		(-)	40	7	19	14						
		(+)	38	4	24	10						
		(++)	29	5	17	7						
	second test ^{a)}	(+++)	7	1	5	1			0.4474	13	0.0981	14
		(-)	77	11	45	21						
(+)		25	4	14	7							
Bacterial counts/ <i>M. catarrhalis</i>	first test	(++)	12	2	6	4			0.5465	12	0.1612	10
		(+)	44	8	25	11						
		(-)	35	6	20	9						
		(+++)	31	2	20	9						
	second test	(+++)	4	1	0	3			0.9571	9	0.2179 (*)	7
		(-)	60	8	34	18						
(+)		33	4	20	9							
(++)		16	5	8	3							
Clinical response	not effective		114	17				Mean=-1.2332 Mean=0.0133 Mean=0.6281	SD=0.8802 SD=0.8059 SD=0.8141	Correlation ratio 0.3038		
	effective			65								
	markedly effective			32								

CDTR-PI: cefditoren pivoxil

Fig. 12. Clinical response by patient and bacterial-related information obtained at test of specimens as explanatory variables. Multivariate analysis by quantification II.

Microscopical observation of leukocytic infiltration: (-): Leukocyte count ≤2-3/field; (+): Leukocyte count >3-4 to 7-8/field, without fibrin deposition; (++) : Leukocyte count >3-4 to 7-8/field, without fibrin deposition; (+++) : Leukocyte count >8-9/field. Bacterial content: (-): No colony; (+): Number of colonies <20; (++) : Number of colonies 20-100; (+++) : Number of colonies >100. (**): Related at significance of 1%; (*): Related at significance of 5%. ^{a)}(**) includes 1 case of (+++).

Items		Category	Total	Not effective	Effective	Markedly effective	←Markedly effective	Not effective→	Range	Order by range	Partial correlation coefficient	Order by partial correlation coefficient	
							Category score						
							-2.0	-1.0	0	1.0	2.0		
Diagnosis of infectious disease ^{a)}	acute upper respiratory tract infection		31	5	20	6				0.3324	16	0.2284	16
	acute bronchitis/pneumonia		15	2	9	4							
	AOM with respiratory tract infection		26	6	10	10							
Age	<1 year		9	2	6	1				0.9635	10	0.4830 (**)	9
	≥1 and <2 years		23	3	11	9							
	≥2 and <3 years		11	0	8	3							
	≥3 and <4 years		9	2	5	2							
	≥4 and <5 years		5	1	3	1							
	≥5 and <6 years		11	4	5	2							
≥6 years		4	1	1	2								
Duration of disease		1-3 days	33	3	17	13				1.3216	6	0.7358 (**)	3
		4-6 days	25	6	17	2							
		≥7 days	14	4	5	5							
Yes/No for prior antibacterial agents		no	45	9	22	14				0.0569	18	0.0504	18
		yes	27	4	17	6							
Duration of CDTR-PI treatment		1-3 days	20	4	8	8				0.8392	13	0.3454 (**)	12
		4-6 days	45	8	26	11							
		≥7 days	7	1	5	1							
Number of days of observation		1-3 days	18	4	8	6				1.0394	9	0.3547 (**)	11
		4-6 days	40	8	21	11							
		≥7 days	14	1	10	3							
Body temperature	first investigation	<37℃	9	3	6	0				1.0426	8	0.5262 (**)	6
		≥37℃ and <38℃	16	2	9	5							
		≥38℃	47	8	24	15							
	second investigation	<37℃	46	5	24	17				0.9153	12	0.5228 (**)	7
		≥37℃ and <38℃	21	6	13	2							
≥38℃		5	2	2	1								
Characteristics of nasal discharge	first investigation	(-)	13	3	6	4				1.1780	7	0.5618 (**)	5
		(+)	18	5	12	1							
		(++)	32	2	17	13							
		(+++)	9	3	4	2							
	second investigation	(-)	31	3	18	10				2.0191	4	0.7547 (**)	2
		(+)	33	6	18	9							
		(++)	6	3	2	1							
(+++)		2	1	1	0								
Pharyngeal redness	first investigation	(-)	12	1	10	1				1.6378	5	0.6203 (**)	4
		(+)	33	8	14	11							
		(++)	24	3	13	8							
		(+++)	3	1	2	0							
	second investigation ^{b)}	(-)	43	8	26	9				2.7819	1	0.3091 (*)	13
		(+)	26	4	12	10							
(++)		3	1	1	1								
Tonsillar redness	first investigation	(-)	38	8	21	9				2.5789	2	0.7597 (**)	1
		(+)	18	3	8	7							
		(++)	14	1	9	4							
		(+++)	2	1	1	0							
	second investigation ^{b)}	(-)	56	9	32	15				2.3171	3	0.2527	15
		(+)	13	3	6	4							
(++)		3	1	1	1								
Tonsillar swelling	first investigation ^{b)}	(-)	57	10	30	17				0.7425	15	0.3010 (*)	14
		(+)	9	2	5	2							
		(++)	6	1	4	1							
		(+++)	61	10	33	18							
	second investigation ^{b)}	(+)	8	2	4	2				0.8357	14	0.3782 (**)	10
Coughing	first investigation	(+)	3	1	2	0				0.2534	17	0.2041	17
		(-)	15	4	8	3							
		(+)	22	4	8	10							
		(++)	29	4	19	6							
	second investigation ^{b)}	(+++)	6	1	4	1				0.9474	11	0.4836 (**)	8
		(-)	28	5	16	7							
(+)		37	5	19	13								
Clinical response		not effective	72	13						Mean=1.5901	SD=0.4575	Correlation ratio 0.6652(*)	
		effective			39					Mean=0.0409	SD=0.4556		
		markedly effective				20				Mean=-1.1134	SD=0.3889		

CDTR-PI: cefditoren pivoxil

Fig. 13. Clinical response by patient and clinical observation obtained at first and second investigations as explanatory variables: Pediatrics (multivariate analysis by quantification II).

Nasal discharge: (-): No nasal discharge; (+): Mucous or serous; (++) : Mucopurulent; (+++) : Purulent. Pharyngeal redness, tonsillar redness, tonsillar swelling, coughing: (-): No symptom; (+): Mild; (++) : Moderate; (+++) : Severe. (**): Related at significance of 1%; (*): Related at significance of 5%. ^{a)}Since it was four acute otitis media independent cases, it included acute otitis media with respiratory tract infection. ^{b)}(++) includes 1 case of (+++).

Items	Category	Total	Not effective	Effective	Markedly effective	Category score		Range	Order by range	Partial correlation coefficient	Order by partial correlation coefficient
						← -2.0 -1.0 0 1.0 2.0 →					
Age	<1 year	6	1	3	2			0.9957	7	0.4926 (**)	9
	≥1 and <2 years	5	1	1	3						
	≥2 and <3 years	5	0	1	4						
	≥3 and <4 years	8	1	4	3						
	≥4 and <5 years	4	0	2	2						
	≥5 and <6 years	6	1	3	2						
	≥6 years	7	0	7	0						
Duration of disease	1-3 days	34	2	18	14			3.0463	1	0.7786 (**)	2
	4-6 days	4	2	2	0						
	≥7 days	3	0	1	2						
Number of days of observation	1-3 days	7	2	4	1			0.9270	8	0.5600 (**)	7
	4-6 days	21	1	10	10						
	≥7 days	13	1	7	5						
Otolgia	first investigation	(-)	9	3	3			0.2663	10	0.1911	10
		(+)	12	1	7						
		(++)	13	0	6						
		(+++)	7	0	5						
	second investigation ^{a)}	(-)	39	4	19			1.6985	4	0.5691 (**)	5
		(+)	2	0	2						
Tympanic redness	first investigation	(-)	4	1	3			1.0871	6	0.5650 (**)	6
		(+)	15	3	6						
		(++)	14	0	7						
		(+++)	8	0	5						
	second investigation ^{b)}	(-)	18	0	13			0.7126	9	0.5365 (**)	8
		(+)	19	3	5						
Tympanic swelling	first investigation	(-)	10	2	7			2.8801	2	0.8426 (**)	1
		(+)	13	2	5						
		(++)	11	0	7						
		(+++)	7	0	2						
	second investigation ^{b)}	(-)	30	2	15			1.3405	5	0.6867 (**)	4
		(+)	8	2	3						
Characteristics of exudate from the middle ear	first investigation	(-)	22	2	14			2.1190	3	0.7746 (**)	3
		(+)	35	0	3						
		(++)	12	2	3						
		(+++)	2	0	1						
	second investigation ^{b)}	(-)	33	3	17			0.2134	11	0.1355	11
		(+)	4	0	2						
Clinical response	not effective	41	4					Mean=2.6696 Mean=-0.0618 Mean=-0.5863		SD=0.4184 SD=0.3977 SD=0.3584	Correlation ratio 0.6343(*)
	effective		21								
	markedly effective			16							

CDTR-PI: cefditoren pivoxil

Fig. 14. Clinical response by patient and clinical observation obtained at first and second investigations as explanatory variables.: Otorhinolaryngology (multivariate analysis by quantification II).

Otolgia, tympanic redness, tympanic swelling: (-): No symptom; (+): Mild; (++) : Moderate; (+++) : Severe. Characteristics of exudate from the middle ear: (-): No exudate; (+) : Mucous or serous; (++) : Mucopurulent; (+++) : Purulent. (**): Related at significance of 1%; (*): Related at significance of 5%.

^{a)}No case of (++) or (+++). ^{b)}(++) includes 1 case of (+++).

もかわらず、CDTR-PI 以外の薬剤においても微妙な相違が見られることが注目された。つまり、このような現象が生ずるのは、各β-ラクタム薬が作用標的としている細胞壁合成酵素のいずれの PBP に、より親和性を有するかによって生ずるものと解される。いずれにしても、このような微妙な MIC の相違が見られるところが pbp 2 x 株や pbp 1 a+2 x 株の不変、増加、出現に関連すると考えられた。

また、ニューキノロン系薬に対する感受性分布は 2 回目調査の MIC 分布の方が有意に感性の側にシフトしていることや、マクロライド系薬に対する MIC 分布は有意ではないが耐性の側にシフトしていることも興味深い。このことは、PISP, PRSP の多くはすでにマクロライド系薬にも耐性を示す多剤耐性菌となっている³⁾ことと、本邦ではニューキノロン系薬に明らかな耐性を示す肺炎球菌は多く見出されていないことと関連する。

このような現象は、有意として捉えられてはいないが、インフルエンザ菌にも見られている。すなわち、2 回目調査では BLNAR の不変、増加あるいは出現の頻度が比較的高くなっている。また、各種抗菌薬に対する感受性分布においても、インフルエンザ菌の PBPs に対する各β-ラクタム薬の結合親和性の強弱に起因すると考えられる MIC 分布の微妙な変化が認められ、ことに cefaclor では有意な差となって耐性の側にシフトしている。

一方、このような理由で説明できない現象も見られる。それは、PISP あるいは PRSP に分類された菌のなかにも、CDTR-PI の投与によって消失している菌が少なからず見られることである。同様にインフルエンザ菌では Amp-S であっても消失しない菌、あるいは BLNAR であっても消失している菌もある。このようなことから、これらの症例の 2 回目調査が実施された期

日を X 軸にとり、検出された菌量を Y 軸にとって、薬剤耐性型別に層別してプロットしてポピュレーション解析を行った。もとより、検出菌量は (-): 集落なし, (+): 集落数<20, (++) : 集落数 20~100 および (+++) : 集落数>100 の 4 段階であり、1 段程度の差をもって減少あるいは増加とするには、生物学的に問題は残る。もし、将来、このようなポピュレーション解析を行うことが必要であるなら、培地上に発育してくる集落数をもう少し細分して、臨床との関連を検討する必要がある。

しかしながら、綿棒に付着して送付されてきた検体から検出される菌量を、これ以上細分して、どれほどの意味があるかということも、細菌検査を実施した側の実感である。そのため、これらの細菌検査にかかわる所見を評価するにあたっては、患者において見られるその他の炎症に関連する臨床所見との関係において多変量的に解析する必要があった。

その結果は、Table 8 と Fig. 10 ならびに Fig. 11 に示したとおりで、CDTR-PI の投与結果を十分に反映するものであった。また、主治医が行った「臨床の手応え」ともある程度関係するものであった。

今回行ったポピュレーション解析は、上述した問題を含んでいたとしても、小児の上咽頭のような場所における、半ば常在化した肺炎球菌やインフルエンザ菌などの抗菌薬投与後の消長を追求するには、きわめて興味深い問題を投げかけている。すなわち、これらのプロットした図に見られるパターンは、1 回目調査直後 2~3 日目の検査材料が少ないという不確実な部分もあるが、薬剤耐性型別に層別したデータを比較すると、PSSP や Amp-S は抗菌薬投与後 2~3 日目まで消失するが、それに代わって PISP, PRSP あるいは BLNAR などが出現してくることもあるし、その片側で PISP や PRSP はもちろんのこと PSSP や Amp-S であっても、抗菌薬投与による血中濃度の trough の間に、きわめて容易に上咽頭に侵入・定着してくると考えられる現象も見られるということである。すでに、指摘されているように、小児の上咽頭には保育園あるいは幼稚園に在園するか、その兄弟がそれらの施設に通っている乳幼児から多く検出されるし、伝播もまたきわめて容易である^{4,5)}。そして、そのことがこれらの疾患の risk factor であることが指摘されている⁶⁾。上咽頭に由来する細菌による小児の急性中耳炎や上気道感染症においては、有効な抗菌薬であっても、投与中の血中濃度の値によっては、これらの細菌は容易に定着、増殖、消滅を繰り返していることを銘記すべきであろう。

このような視点から、上咽頭由来の細菌を調べることが、臨床的にいかなる意味を有するかという問題があらためて生じてくる。細菌感染症における起炎菌の検索は、病巣由来の細菌を調べることが原則である。本調査

においても、本来は耳漏、あるいは鼓膜切開液から検出した細菌について調査することが妥当と考えられる疾患も多く含まれている。また、下部気道感染症あるいは肺炎を併発している症例については、本来は喀痰で調査すべきである。しかし、本調査でも明らかなように、鼓膜切開液からの肺炎球菌検出率は意外と低い。鼓膜切開液から菌がまったく検出されなかった症例は約 40% に達する。耳漏から検出される細菌にはブドウ球菌などの混入が多く、肺炎球菌やインフルエンザ菌の検出率は鼓膜切開液よりさらに低い。従来より、閉鎖性膿汁中の生菌は意外と少ないことが指摘されているが、このことは膿汁そのものが細菌を貪食した白血球の残骸を含む炎症性物質そのものであることからもうなづけるが、肺炎球菌においては自己融解酵素により溶菌しやすいということも加味される。

そのため、小児の急性中耳炎では、鼓膜切開液と上咽頭ぬぐい液の細菌検査を同時に施行することが勧められている^{7,8)}。それは、上咽頭から採取した検体は耳管咽喉開口部に接する咽頭扁桃部位から採取されたものであり、急性中耳炎ではこの部位に生息する細菌が耳管を経由して発症するからである。一方、中耳炎を合併していない小児の気道感染症においても膿性鼻汁が持続する際、あるいは下部気道感染症の徴候は認められないが発熱が続くような際には、扁桃に明らかな病巣を認めない限り、咽頭ぬぐい液より上咽頭ぬぐい液の細菌検索をした方がよりの確であることは、本調査において明らかである。

問題は、このような外界との流通がきわめて容易な上咽頭から検出された細菌の起炎菌としての判断をいかにして行うかということである。これには検体の直接塗抹標本のグラム染色による検鏡・白血球浸潤像をたしかめることがきわめて重要である。また、そのクライテリアも喀痰などにおいては諸家によって示されている⁹⁻¹¹⁾。

しかしながら、検体が 2 分されて綿棒に付着して輸送用培地にて送られてきたものについてのクライテリアは存在しない。試行錯誤の末に 2 mL の MHB 中で綿棒を攪拌洗浄の上、その 1.5 mL を遠心した沈渣をグラム染色検鏡することにより、調査方法の項に示した写真のようなクライテリアを設定することにした。

そして、この白血球浸潤像と検出された細菌の菌量との関係、ならびに主治医の「臨床の手応え」との関連については前述したとおりである。重要なことは、郵送されてきた綿棒に付着する検体のグラム染色・検鏡像であっても、あるいは検出された細菌の菌量であっても、患者に付随する炎症性所見との兼ね合いの上から判定すると、かなりの精度で、病原的意味を把握することができるということである。

そして、初回調査においては、白血球浸潤像はインフルエンザ菌、モラキセラ・カタリス、肺炎球菌の検出

量ならびに罹病期間と有意な関係にあるが、インフルエンザ菌とモラキセラ・カタラリス検出例では検出菌量が(+++)でも白血球浸潤像(+++)の例が少ないのに対して、肺炎球菌では検出菌量が(+++)のものに白血球浸潤像(+++)のものがあるなど、肺炎球菌とインフルエンザ菌あるいはモラキセラ・カタラリスの病原菌として強弱を思わせるプロファイルが示されたことになる。また、罹病期間については病日が3日以内であるものに白血球浸潤像が(-)のものと(+++)のものが両極に存在していることも注目される。発病当初において細菌感染の有無をたしかめることの重要性が示されている。

2回目調査においては、白血球浸潤像は肺炎球菌、インフルエンザ菌、体温の順に有意であることが示されている。また、白血球浸潤像が(+++)の症例がきわめて少ないことも特徴である。このことはCDTR-PIの投与により、ほとんどの症例で炎症所見は快方に向かっていることを意味する。しかし、白血球浸潤像(++)のカラムに肺炎球菌の検出量が(++)あるいは(+++)のものが散見され、これが難治の原因と考えられる現象も見られている。また、体温が38℃以上持続している症例には白血球浸潤像が(-)あるいは(+)のものが見られており、これらには細菌感染以外の要因がかかわっている可能性があることも示唆された。さらには解熱しているが白血球浸潤像が(++)以上である症例においては、要注意という予後の判定にも役立つ可能性も示された。

このような現象は、白血球浸潤像と各細菌の検出菌量との関係、あるいは1回目調査と2回目調査における白血球浸潤像や検出菌量の比較として図示すると、使用されたCDTR-PIとの関係がより明白に示される。

最後に残る問題は、主治医が判定した「臨床的手応え」の妥当性である。主治医の判定には、第1報¹⁾にも記したごとく、単一の臨床症状でなく、複数の臨床症状との兼ね合いで判断している症例が多い。それも細菌検査の結果より臨床症状にもとづいて判定している。この際、重要なことはCDTR-PI投与後、何日目にどのような臨床症状の改善をもって判断したかということである。それと共に、その際に上咽頭の細菌叢はどのような状態にあるかということもきわめて重要なことである。この解析にあたっては、多変量解析法を用いることがもっとも適当と考えた。そして、調査票に記載されている各臨床症状をグレードにしたがって数量化して説明変数とし、主治医の「臨床的手応え」を目的変数とする数量化Ⅱ類による多変量解析を行った。

ただし、小児科医が関連した疾患と耳鼻咽喉科医が関連した疾患では、臨床所見としてチェックしている項目が異なっており、すべての要因を説明変数とする解析を全症例について実施することはできなかった。すべての

症例について共通して記載されている項目と細菌検査にかかわる情報を説明変数として解析できた症例は114例である。そして、そこでは年齢や感染症診断名、体温、経過観察期間などに次いで、検鏡・白血球浸潤像やモラキセラ・カタラリスや肺炎球菌の検出量などが偏相関係数として有意であることが示された。

ことに、「1歳未満の乳児で治り難い」、「気道感染症に中耳炎を合併している症例で治り難い」、「2回目調査時の体温が改善されていない」例は無効と判断されている。また、「初回体温が高熱で2回目調査時に解熱した」場合に著効と判定されている。「経過観察期間が3日以内の例において無効と判断される」例がある、あるいは「7日以上を経過した例に著効と判定される例」があるなど、主治医の診療に対する心情が反映されていると考えられる現象も見られている。つまり、臨床効果を判定するには、やはり抗菌薬投与後の効果判定日は科学的に確立する必要があるということである。

また、1回目の細菌検査において、検鏡・白血球浸潤像が(-)である例ほど、無効と判断される傾向にあるなど、この調査対象とされた症例のなかにも細菌感染症とは異質な感染症の混在も考えられ、その片側で抗菌薬の投与にもかかわらず、菌交代現象などによって細菌重感染が新たに生じた例も混在する可能性も示唆された。一方、2回目調査においてはモラキセラ・カタラリスの検出菌量が(++)あるいは(+++)の症例、同様に肺炎球菌の菌量が(++)あるいは(+++)の症例に無効と判定される症例があること、あるいは細菌の存在より他の要因が加わって無効と判定されている例も混在していることが示されている。

しかしながら、目的変数の「臨床的手応え」の欄を見ると、「無効群」「有効群」「著効群」のスコア平均値はカテゴリーの順に並んではいるが、その相関比は低く、これらの説明変数のみでは、主治医による「臨床的手応え」を説明することはできないということであった。

このため、小児科医が関与した症例と耳鼻咽喉科医が関与した症例とに層別して、それぞれの症例に記載されている臨床症状を説明変数とする多変量解析を行った。その結果は小児科医が関連する疾患については「扁桃発赤」、「鼻汁の性状」、「咽頭発赤」および「咳嗽」などが「臨床的手応え」を判断する有意な説明変数で、その他に「罹病期間」や「体温」および「年齢」などが有意な関係にあり、耳鼻咽喉科が関連する疾患については、「鼓膜腫脹」、「中耳分泌物の性状」、「耳痛」および「鼓膜発赤」などが有意に関係しているが、その他に「罹病期間」、「経過観察期間」「年齢」なども有意に関与しているという結果であった。そして「無効群」「有効群」「著効群」の3群間には、相関比として有意な識別があることが示された。しかしながら、これら3群のカテゴリー・スコアの正規分布を描いて見ると、「無効群」と

「有効群/著効群」とを明らかに識別することは可能であるが、「有効群」と「著効群」との間を識別するには必ずしも十分とはいえない結果であった。

以上のことから導き出せることは、特別調査の目的として調べた PRSP や BLNAR による感染症は、PRSP や BLNAR に限らず肺炎球菌あるいはインフルエンザ菌として小児、ことに1歳を頂点とする1歳未満から2～3歳前後の乳幼児の上咽頭に生息し、急性上気道感染症あるいは急性中耳炎と関連しているということである。そして、これらの細菌にもっとも感受性を有する CDTR-PI を投与しても、感性菌はもちろんのこと PISP や PRSP あるいは BLNAR でも消失はするが、投与される抗菌薬の血中濃度の trough の間に PISP や PRSP あるいは BLNAR など、ときには感性菌によってさえも容易に菌交代現象を惹起していると考えられる現象が見られるということである。そしてこのような症例のなかの何例かは遷延化し、検出される細菌の多くは PISP や PRSP あるいは BLNAR であるということである。

それに加えて、CDTR-PI 1 剤の投与によっても、その前後に分離される肺炎球菌、インフルエンザ菌の各種 β -ラクタム薬に対する感受性分布は、それぞれの β -ラクタム薬が示すこれら細菌の各種 PBP に対する親和性の強弱にしたがって、耐性の側にシフトしてくるということもある。

一方、これら細菌の動向はあっても、主治医の「臨床的手応え」によれば臨床的には有効に作用している症例がほとんどで、難治と考えられる症例には「発熱」や「膿性鼻汁」あるいは「中耳分泌物の性状」の改善が見られないなどの臨床症状が見られ、それらの症例にはモラキセラ・カタラリスや肺炎球菌が(++)あるいは(+++)の状態で検出される傾向にあることが示されたことになる。

そしてもっとも肝要なことは、乳幼児期にある急性上気道感染症あるいは急性中耳炎においては、上咽頭ぬぐい液による細菌検索がもっとも重要であるが、その病原菌としての判断あるいは予後の判断には検体の塗抹標本による検鏡・白血球浸潤像でたしかめることが大切で、検出された細菌が病原と関連すると考えられる場合には、感受性の適合した抗菌薬をいち早く使用することが

大切であるが、その判断のためには日数を要する通常の細菌検査と感受性検査では不適で、PCR 法などによる耐性発現遺伝子の検索などの迅速診断法が必要であるということである。また、これらの菌を検出する精度から考えると、今後の新規抗菌薬による治験、あるいはこの種の市販後調査においては、単に菌を培養するという方法にのみ依存するのではなく、PCR 法などによる検索法をも平行して施行し、起炎菌の検出頻度のみならず、その消長を臨床症状の変動と共に見ていく必要があるということが示されたと考える。

文 献

- 1) 須藤 梢, 岸部和也, 藤川弘之, 他: Cefditoren pivoxil の市販後特別調査 (第1報)—PRSP, BLNAR 感染症との関連について—. 日化療会誌 49: 185～204, 2001
- 2) Beam Jr T R, Gilbert D N, Kunin C M: Guidelines for the evaluation of anti-infective drug products. CID 15 (suppl 1): 62～88, 1992
- 3) 生方公子: Ⅲ. 各種抗菌薬に対する感受性. 改訂ペニシリン耐性肺炎球菌 (紺野昌俊, 生方公子 編). p.45～52, 協和企画, 東京, 1999
- 4) 市丸智浩, 宮崎澄雄, 永沢善三, 他: ペニシリン耐性肺炎球菌の分離状況に関する臨床的研究. 日小誌 101: 1485～1491, 1997
- 5) 伊東真人, 白井明子, 巽亜希子, 他: 保育園児の鼻咽腔ペニシリン耐性肺炎球菌. 耳鼻臨床 92: 1071～1079, 1999
- 6) 保富宗城: 中耳炎のリスクファクターと治療ガイドライン. 変貌する急性中耳炎—ペニシリン耐性肺炎球菌中耳炎の現状と対策—(山中 昇 編). p.169～185, 金原出版, 東京, 2000
- 7) 末武光子: 急性中耳炎病態の変貌. 変貌する急性中耳炎—ペニシリン耐性肺炎球菌中耳炎の現状と対策—(山中 昇 編). p.40～52, 金原出版, 東京, 2000
- 8) 生方公子: 細菌検査法と中耳炎からの検出菌. 変貌する急性中耳炎—ペニシリン耐性肺炎球菌中耳炎の現状と対策—(山中 昇 編). p.53～68, 金原出版, 東京, 2000
- 9) Barlett J G: Diagnosis of bacterial infections of the lung. Clin Chest Med 8: 119～134, 1987
- 10) 山口恵三: 病原体の検索. 肺炎 (原 耕平 編). p.6～14, 新興医学出版社, 東京, 1990
- 11) 賀来満夫: 病原体の検索. 細菌感染症マニュアル (原 耕平, 河野 茂, 賀来満夫 編). p.2～26, 永井書店, 東京, 1993

Postmarketing special investigation and its verification of precision for cefditoren pivoxil

Masatoshi Konno¹⁾, Kimiko Ubukata²⁾, Naoko Chiba³⁾, Keiko Hasegawa³⁾,
Yumi Shibasaki³⁾, Kozue Sudo⁴⁾, Kazuya Kishibe⁵⁾, Hiroyuki Hujikawa⁶⁾,
Masashi Sakai⁴⁾, Yoshiyuki Koyama⁴⁾, Masayuki Yokota⁴⁾
and Takeshi Mayama⁴⁾

¹⁾Emeritus professor, Teikyo University. The working group for penicillin-resistant *S. pneumoniae*,
4-46-13 Sengoku, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

²⁾Institute of Microbial Chemistry

³⁾Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

⁴⁾Pharmaceutical Information Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

⁵⁾Clinical Biostatistics Dept., Meiji Seika Kaisha, Ltd.

We verified in the special investigation on the pathological relation to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) and β -lactamase negative ampicillin-resistant (BLNAR) *Haemophilus influenzae* in clinical practice after introduction of cefditren pivoxil (CDTR-PI; brand names: Meiact[®] Tablets 100, Meiact[®] Fine Granules). We also studied shedding of the 2 bacterial strains and the distribution of their susceptibilities to various antibacterial agents before and after treatment with CDTR-PI and judgment of the clinical response made medical doctor. The significance of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* isolated from the epipharynx was examined. We found that *S. pneumoniae* and *H. influenzae* isolated in this investigation resided mainly in the epipharynx of infants less than 1 year old to 2 or 3 years, and that they were associated with acute respiratory infection and acute otitis media. These bacterial strains, including PRSP and BLNAR, were eliminated or decreased in the epipharynx shortly after the start of CDTR-PI. They easily invaded the epipharynx again, however settled down, and proliferated there when the plasma drug concentration decreased to a trough level. Bacterial strains repeated this cycle, and some cases are likely to lead to persistent or repeated upper respiratory tract infection or otitis media. Infants nursery or nursery school and their siblings are likely to be of high risk, as suggested by a number of medical experts. The susceptibilities of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* isolated before and after treatment with CDTR-PI to antibacterial agents were measured. In comparison of the distribution of MICs, the MICs of a variety of β -lactam antibiotics shifted slightly to higher resistance depending on their affinity for PBPs of bacterial strains. Bacteriological testing for the epipharynx is necessary to identify causative bacteria for acute respiratory tract infection in children and following acute otitis media. It is essential to know the type of resistant bacteria for selection of appropriate antibacterial agents considering persistent and repeated infection caused by PRSP and BLNAR *H. influenzae*. The investigation on drug-resistant genes by polymerase chain reaction has provided very useful information. It also suggested the importance of microscopical examination by gram staining for the shedding of bacteria in the epipharynx at least 2 to 3 days and 10 days after the start of treatment with antibacterial agents in infection associated with flora in the epipharynx. In the judgment of clinical response medical doctor, clinical findings in the pharynx, tonsil, or tympanic membrane, and the characteristics of nasal or middle ear discharge were focused on. The relationship between these findings and microscopic findings of the epipharynx and the number of bacteria detected there was analyzed by multivariate analysis, and a significant relationship detected.