

【原著・臨床】

喀痰より分離されたインフルエンザ菌の β -ラクタム系薬耐性化と患者背景との関係綿貫 祐司¹・小田切繁樹¹・高橋 宏¹・吉池 保博¹小倉 高志¹・庄司 晃¹・富岡 敏昭²¹神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科*²同 検査科

(平成13年6月18日受付・平成13年7月19日受理)

1998年4月1日～12月31日の9か月間に喀痰よりインフルエンザ菌が分離された呼吸器疾患患者125例のべ144検体を対象とした。インフルエンザ菌は、 β -ラクタマーゼ産生株でsulbactam/ampicillin (SBT/ABPC)耐性の β -lactamase positive amoxicillin clavulanate resistant (BLPACR: 12株)と、SBT/ABPC感受性の β -lactamase positive amoxicillin clavulanate sensitive (BLPACS: 8株)、および β -ラクタマーゼ非産生株でABPC耐性の β -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR: 13株)とABPC感受性の β -lactamase negative ampicillin sensitive (BLNAS: 111株)の4群に分類した。BLNASのみを感受性菌(77.1%)とし、他の3群を β -ラクタム薬耐性菌(33株, 22.9%)として患者背景・病態と耐性菌率の関係を検討した。年齢、性別、喫煙歴、基礎疾患・合併症の有無、罹患年数や、肺の器質的変化の指標とした1秒率・PaO₂と同菌の耐性化との関係は認められなかった。年間の感染発症回数が4回以上の症例では検出されたインフルエンザ菌の64%が耐性株であったが、4回未満の症例では耐性菌率は20%に過ぎなかった。非感染時より膿性・粘膿性痰を喀出する39症例中14例36%では検出されたインフルエンザ菌は β -ラクタム薬に耐性であったが、非感染時に喀痰がないか粘膿性痰であった105症例では耐性菌率は18%であった。緑膿菌持続感染患者から検出されたインフルエンザ菌の耐性菌率は42%、インフルエンザ菌反復感染症例より検出された同菌の耐性菌率は29%であったが、持続して検出される菌がない症例では同菌の耐性化率は19%であった。マクロライド連投の53症例では耐性菌率は32%と、非投与症例の18%に比べ高値であったが、過去の抗菌薬投与歴と同菌の耐性化との関係は明らかではなかった。 β -ラクタム薬耐性インフルエンザ菌検出のリスクファクターとして、1年間の感染発症回数が4回以上、2非感染時の喀痰の性状が膿性・粘膿性痰、3緑膿菌・インフルエンザ菌定着症例、4マクロライド連投を要する症例があげられる。

Key words: *Haemophilus influenzae*, β -lactamase, β -lactamase negative ampicillin resistant, antimicrobial susceptibility, risk factor

インフルエンザ菌は呼吸器感染症における最主要菌のひとつだが、その耐性機構は β -ラクタマーゼ産生¹が主であった。近年 β -ラクタマーゼ非産生でampicillin (ABPC)耐性株(β -lactamase negative ampicillin resistant: BLNAR)が出現²し、さらに1997年 β -ラクタマーゼ陽性で β -ラクタム薬と β -ラクタマーゼ阻害薬との合剤に耐性の株(β -lactamase positive amoxicillin clavulanate resistant: BLPACR)が報告³された。特にBLNARはペニシリン結合蛋白(PBP)のうち、主としてセフェム系薬が親和性を有するPBPが変異したことによって生じたもので^{4,5}、最近のわが国でのBLNARの増加は、セフェム薬の汎用によるとされ問題になりつつある⁷。一方、慢性気道感染症の難治化のリスクファクターとして、欧米では、65歳以上の高齢、1秒率50%未満、罹病年数10年以上、感染増悪年4回以上、

1年中持続する喀痰喀出が指摘されており、リスクファクターを有する症例では起炎菌の耐性化率も高いと予想される^{8,9}。今回、喀痰よりインフルエンザ菌が検出された呼吸器疾患患者群において、これらリスクファクターと β -ラクタム薬耐性化との関係を臨床的に検討した。

I. 材料と方法

1. 対象

1998年年4月1日～12月31日の9か月間に当科で喀痰よりインフルエンザ菌が分離された呼吸器疾患患者125例、144株を対象とした。

2. 方法

分離されたインフルエンザ菌を、 β -ラクタマーゼ産生株(β -lactamase positive: BLP)と非産生株(β -lactamase negative: BLN)に分け、 β -ラクタマーゼ

産生株は, sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) に対する MIC が $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の耐性株 (BLPACR) と, SBT/ABPC に対する MIC が $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の感受性株 (β -lactamase positive amoxicillin clavulanate sensitive: BLPACS) に分類し, β -ラクタマーゼ非産生株は, ABPC に対する MIC が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の耐性株: BLNAR と ABPC 感受性の β -lactamase negative ampicillin sensitive (BLNAS) に分類した。BLNAS のみを β -ラクタム薬感受性菌とし, 他の 3 群 (BLP+BLNAR) を β -ラクタム薬耐性菌として, 患者背景・病態との関係を検討した。薬剤感受性試験 (MIC 測定) は日本化学療法学会標準法を用いた。

3) データ解析

有意差検定は χ^2 検定を用い, $P < 0.05$ をもって有意とした。

II. 結 果

144 株中 β -ラクタマーゼ産生株は 20 例 (13.9%) で, そのうち BLPACR は 12 株 (8.3%), BLPACS は 8 株 (5.6%) であった。 β -ラクタマーゼ非産生株 124 株中, BLNAR は 13 株 (9.0%) で, β -ラクタム薬耐性菌は合計 33 株 (22.9%) であった。残り 111 株は BLNAS は β -ラクタム薬感受性菌であった (Fig. 1)。

1. 患者背景との関係 (Table 1)

BLPACR, BLPACS, BLNAR といった β -ラクタム薬耐性菌群の比率は, 65 歳以上の高齢者では 66 例中 18 例 27%, 65 歳未満では 78 例中 15 例 19% で高齢者に耐性菌の比率が高い傾向にあった。性別では耐性菌の比率は, 男性 22%, 女性 24% であった。喫煙歴や基礎疾患・合併症の有無, 呼吸機能 (肺活量・1 秒率・ PaO_2 と耐性化との関係は認められなかった。

2. 病態との関係 (Table 1)

呼吸器疾患病名は慢性気管支炎が 41 例ともっとも多く, 以下, 気管支拡張症 24 例, 硬化性肺結核 V 型 19 例, 気管支喘息 16 例と慢性の呼吸器疾患が 126 例と大半で, 急性呼吸器疾患は急性気管支炎 12 例, 肺炎 6 例の 18 例であった。呼吸器疾患病名や急性/慢性の別と β -ラクタム薬耐性菌群の比率との関係は認められなかった。呼吸器疾患の罹病年数が 10 年未満の症例では耐性菌は 109 例中 23 例 (21%) であるのに対し, 10 年以上では 35 例中 10 例 (29%) であった。最近 1 年間における感染増悪回数では, 3 回以下の場合耐性菌は 133 例中 26 例 (20%) であるのに対し, 4 回以上では 11 例中 7 例 (64%) と有意に高率であった。

非感染時に喀痰がないか粘性 (M 痰) である症例か

		β -lactamase positive: 20 strains												
ABPC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		BLPACS					BLPACR							
>8						3					4	6	2	
8						1	1							
4						3								
2														
1														
0.5														
0.25														
0.13														
0.06														
		0.06	0.13	0.25	0.5	1	2	4	8	>8	SBT/ABPC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			

		β -lactamase negative: 124 strains												
ABPC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)														
>8													2	BLNAR
8											1			
4												1	1	
2						1	3	3	1					
1					1	6	12	9	1					
0.5		1	2	8	11	5	1							BLNAS
0.25		2	1	20	16	2								
0.13		2		2	1									
0.06		6	1	1										
		0.06	0.13	0.25	0.5	1	2	4	8	>8	SBT/ABPC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			

ABPC: ampicillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin

Fig. 1. Susceptibility distribution of 144 isolates of *Haemophilus influenzae*.

Table 1. Background of patients

Characteristics		BLPACR	BLPACS	BLNAR	BLP+BLNAR	BLNAS	Statistical analysis
No. of patients		(12)	(8)	(13)	33	111	(χ^2 -test)
Sex	male	(10)	(1)	(6)	17	58	p = 0.704
	female	(2)	(7)	(7)	16	53	
Age	≥ 65	(6)	(6)	(6)	18	48	p = 0.25
	< 65	(6)	(2)	(7)	15	63	
Smoking history	+	(8)	(0)	(6)	14	50	p = 0.790
	-	(4)	(8)	(7)	19	61	
Underlying disease and/or complication	+	(7)	(6)	(7)	20	55	p = 0.305
	-	(5)	(2)	(6)	13	56	
FEV 1%	$\geq 50\%$	(5)	(7)	(10)	22	65	p = 0.283
	< 50%	(1)	(0)	(2)	3	18	
PaO ₂	≥ 70 torr	(12)	(8)	(11)	31	91	p = 0.094
	< 70 torr	(0)	(0)	(2)	2	31	
Diagnosis acute infection	acute bronchitis	(2)	(0)	(2)	4	8	
	pneumonia	(0)	(0)	(1)	1	5	
Chronic respiratory disease	chronic bronchitis	(5)	(2)	(6)	13	28	P = 0.129
	bronchiectasis	(1)	(5)	(1)	7	17	
	DPB	(1)	(0)	(1)	2	5	
	tuberculosis	(0)	(0)	(0)	0	2	
	old tuberculosis	(2)	(0)	(1)	3	16	
	AM	(0)	(1)	(1)	2	2	
	bronchial asthma	(0)	(0)	(0)	0	16	
	emphysema	(1)	(0)	(0)	1	7	
	lung fibrosis	(0)	(0)	(0)	0	4	
	lung cancer	(0)	(0)	(0)	0	1	
Acute/Chronic	acute infection	(2)	(0)	(3)	5	13	P = 0.599
	chronic respiratory dis.	(10)	(8)	(10)	28	98	
Duration of disease	≥ 10 years	(0)	(5)	(5)	10	25	P = 0.360
	< 10 years	(12)	(3)	(8)	23	86	
Exacerbations/year	≥ 4	(2)	(2)	(3)	7	4	P = 0.0008
	< 4	(10)	(6)	(10)	26	107	
Sputum property	continuous purulent sputum	(4)	(7)	(3)	14	25	P = 0.023
	mucinous no sputum	(8)	(1)	(10)	19	86	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(0)	(4)	(0)	4	7	P = 0.031
	<i>Haemophilus influenzae</i>	(4)	(3)	(6)	13	23	
-	(8)	(1)	(7)	16	81		
Preceding antibiotics administration	-	(7)	(1)	(6)	14	73	P = 0.016
	+	(5)	(7)	(7)	19	38	
Continuous macrolides administration	-	(8)	(1)	(7)	16	75	P = 0.046
	+	(4)	(7)	(6)	17	36	
History of antibiotics (including macrolides)	-	(5)	(1)	(5)	11	47	P = 0.350
	+	(7)	(7)	(8)	22	64	
History of antibiotics (excluding macrolides)	-	(6)	(1)	(8)	15	58	P = 0.429
	+	(6)	(7)	(5)	18	53	

ら検出されたインフルエンザ菌の耐性菌率は18% (19/105)であるのに対し、非感染時から粘膿性・膿性の喀痰を認める症例では耐性菌率は36% (14/39)と有意に高率であった。また、インフルエンザ菌や緑膿菌が反

復して検出される症例での耐性菌率は共に36% (13/36, 4/11)と両菌が定着していない症例の耐性菌率16% (16/97)に比べ有意に高率であった。

3. 使用抗菌薬との関係

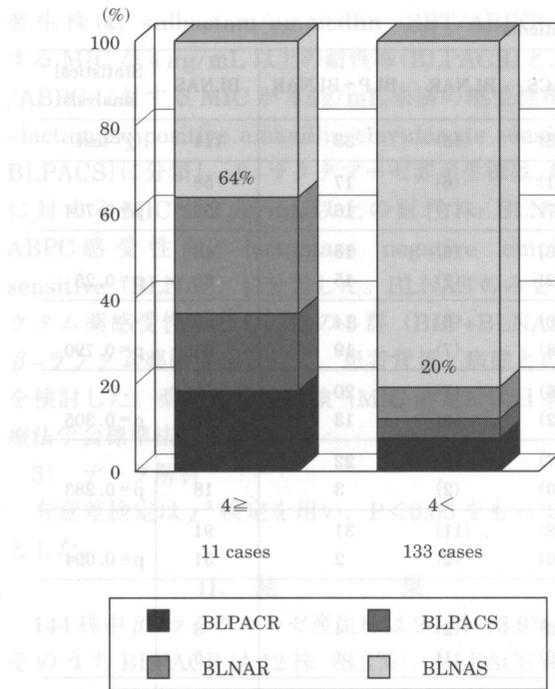


Fig. 2. Exacerbations/year.

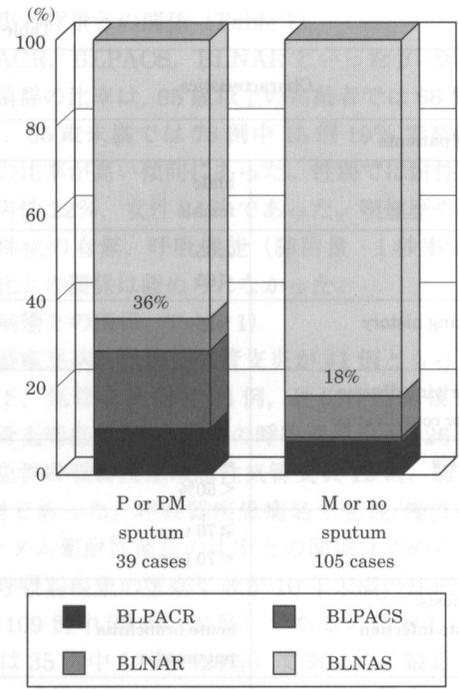


Fig. 3. Production of sputum (no infectious state).

インフルエンザ菌検出時に抗菌薬が投与されていた症例は57例で、このうち耐性菌が検出された症例は19例(33%)で、前抗菌化療がされていなかった症例の耐性菌率16%(14/87)に比べ有意に高率であった。抗菌薬を使用していた57症例中マクロライド系抗菌薬連投症例は53例で、マクロライド連投症例での耐性菌率は32%(17/53)と非連投症例の18%(16/91)に比べ有意に高率であった。マクロライド系抗菌薬の薬剤間での耐性菌率は、erythromycin 連投症例で32%(6/19)、clarithromycin 連投症例で32%(11/34)と差は認められなかった。マクロライド以外の使用抗菌薬はcefactor, sultamicillin, aztreonam + clindamycin, levofloxacin が各1例ずつで、検出されたインフルエンザ菌はそれぞれBLPACR, BLNAR, BLNAS, BLNASであった。

過去の抗菌薬使用歴との関係では、抗菌薬使用歴のある症例は86例で、このうち耐性菌が検出された症例は22例(26%)で、抗菌薬使用歴のない症例の耐性菌率19%(11/58)とは有意な差は認められなかった。また、マクロライドを除いた場合も、抗菌薬使用歴のある症例の耐性菌率25%(18/71)とない症例の耐性菌率21%(15/73)にも差は認められなかった。

III. 考 察

インフルエンザ菌は、気道親和性が高く、ヒトの上気道に常在し、気道系の分泌物や常在部位の上皮細胞の剥離・下気道への落下に伴って、下気道粘膜に付着・増殖し、呼吸器感染症が誘発されると考えられている¹⁰⁾。一般に、耐性菌は、抗菌薬使用に伴いその抗菌薬に対する

耐性遺伝子を保有する菌株が選択的にピックアップされ、これらの耐性遺伝子が、接合伝達や形質導入などの方法で他の菌株に伝達されたり、突然変異株が増殖して広がるとされている¹¹⁾。インフルエンザ菌でも抗菌薬の頻回の投与で耐性株が徐々に選択・増殖し、親和性の高い口腔や下気道に定着し、喀痰から検出されると考えられるため、今回の検討では喀痰の性状や塗抹鏡検による喀痰の品質を調べているものの、検出されたインフルエンザ菌が、下気道由来か、口腔内常在菌の混入かの厳密な鑑別は行わず、検出されたすべてのインフルエンザ菌を対象とした。また、BLNARの基準に関しては、米国臨床検査標準委員会(NCCLS)のインフルエンザ菌に対するABPCの耐性基準では微量液体希釈法で1 μ g/mL以下は感受性、2 μ g/mLは中間、4 μ g/mL以上は耐性と規定されているのに対し、生方からは寒天平板希釈法でABPCに対するMICが1 μ g/mL以上の株はPBPsの変異を有することより1 μ g/mL以上の株をBLNARとすることを推奨している。今回は、臨床的なリスクファクターの検討であり、1 μ g/mLの株は呼吸器感染症では臨床的に耐性菌でないと判断し、ABPCに対するMICが2 μ g/mL以上をBLNARとして検討を行った。今回の検討の結果、 β -ラクタム薬耐性インフルエンザ菌検出のリスクファクターとして、①年間の感染増悪回数が4回以上、②非感染時の喀痰の性状がP・PM痰、③緑膿菌・インフルエンザ菌定着症例、④抗菌化療、マクロライド連投を要する症例、が認められた。これは、感染発症を反復する慢性呼吸器疾患では、気道既存構造の器質の変化が高度となって気管支粘液腺が過

分泌化するために喀痰が持続し、緑膿菌・インフルエンザ菌が定着し、マクロライド連投と抗菌化療を要するといった、一連の病態の患者群でβ-ラクタム薬耐性インフルエンザ菌検出のリスクファクターが高いことを示している。しかし、気道の器質的変化を反映する肺機能(1秒率)・動脈血液ガス(PaO₂)の値とβ-ラクタム薬耐性化との関係は明らかではなかった。これは、種々の呼吸器疾患を対象としているため、気道・肺の器質的変化を1秒率・PaO₂のみで評価困難だったためと考えられた。

β-ラクタム薬に対するインフルエンザ菌の耐性機構はβ-ラクタマーゼ産生とペニシリン結合蛋白(PBPs)の変異であり、特にPRSPと同様の耐性機序であるBLNARは、β-ラクタム薬の繁用による⁵⁾とされている。特に、経口セフェム薬などは本菌が定着している気道への移行濃度が不十分なため、耐性化が生じやすいことが予想される。今回の症例では、抗菌化療、マクロライド連投中にβ-ラクタム薬耐性インフルエンザ菌を高頻度に検出したが、抗菌薬使用例の大部分がマクロライド連投例で、β-ラクタム薬投与3例中2例から耐性菌を検出したものの、例数が少なく直前のβ-ラクタム薬投与と耐性化との関係は明らかではなかった。また耐性機序からマクロライド投与と耐性化との直接の関係は考えにくく、感染発症を反復し抗菌化療を要する耐性化のリスクファクターの高い慢性呼吸器疾患に対しマクロライド連投を行っていたため、結果としてマクロライド連投例でβ-ラクタム薬耐性インフルエンザ菌を高頻度に検出したと考えられた。また、過去の抗菌薬使用歴とβ-ラクタム薬耐性インフルエンザ菌検出との間には有意な関係は得られなかった。これは、今回の症例群は抗菌化療にニューキノロンを第一選択する慢性呼吸器疾患症例が主体のため、β-ラクタム薬使用症例は少なかったことがあげられる。

慢性気道感染症の難治化のリスクファクターとして、欧米では、65歳以上の高齢、呼吸機能障害(1秒率50%未満)、罹病年数10年以上、感染増悪年4回以上、1年中持続する喀痰喀出、他の合併症による全身状態不

良、全身性ステロイド投与などが指摘されており、リスクファクターを有する症例では起炎菌の耐性化率も高いと予想される。Grossman R Fは下気道感染症をこれらのリスクファクターにより4つのグループに分類している^{8,9)}。Group 1: 基礎疾患・合併症のない患者に出現した急性気管支炎。ウイルス感染のことが多く、抗菌薬は不要であるが、症状が持続する場合は、マイコプラズママクラミジア感染の可能性があるため、マクロライドを用いる。Group 2: 年齢64歳以下、軽度・中等度の呼吸機能障害(1秒量が予測値の50%以上)、感染増悪が年に4回未満、の3つを満足する慢性呼吸器疾患患者の感染急性増悪。起炎菌は*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*がほとんどであるためβ-ラクタム薬を用いる。Group 3: 年齢65歳以上、高度の呼吸機能障害(1秒量が予測値の50%未満)または中等度の呼吸機能障害(1秒量が予測値の50%以上・65%未満)で合併症(糖尿病・うっ血性心不全・慢性腎障害・慢性肝疾患)を有する、感染増悪が年に4回未満、のいずれかを満たす慢性呼吸器疾患患者の感染急性増悪。起炎菌はβ-ラクタム耐性の*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*が多く、初期治療の失敗は多くの合併症を引き起こすため、ニューキノロン、クラブラン酸配合ペニシリン、第2・3世代セフェム、ニューマクロライドが推奨される。Group 4: Group 3に加え、頻回の感染増悪を繰り返し、常時喀痰が持続する慢性呼吸器疾患患者の感染急性増悪。起炎菌には緑膿菌やエンテロバクターも含まれるため、ニューキノロンが用いられることが多い。今回のインフルエンザ菌検出症例を、Grossmanの基準で分類すると、Table 2, Fig. 4に示す通り、Group 1の基礎疾患のない急性気管支炎、肺炎といった急性感染症のβ-ラクタム薬耐性率は28%(5/18)であったが、Group 2, 3, 4に分類される、慢性呼吸器疾患症例でのβ-ラクタム薬耐性インフルエンザ菌の比率は、Group 2: 9.8%(5/51)、Group 3: 21.7%(10/46)、Group 4: 44.8%(13/29)とリスクファクターの多い症例ほど、耐性化率も高い傾向が認められた。これは慢性の呼吸器疾患

Table 2. Classification based on risk factors

Criteria/Risk factors	BLPACR	BLPACS	BLNAR	BLP+BLNAR	BLNAS	Statistical analysis
Group #1 no underlying structural disease	(2)	(0)	(3)	5	13	P=0.044
Group #2 age ≤64, FEV ₁ ≥50%, exacerbations/yr ≤3	(3)	(2)	(0)	5	46	
Group #3 group #2 + any one of: age ≥65, FEV ₁ <50%, significant comorbidity	(3)	(0)	(7)	10	36	
Group #4 group #3 + continuous sputum production throughout year	(4)	(6)	(3)	13	16	

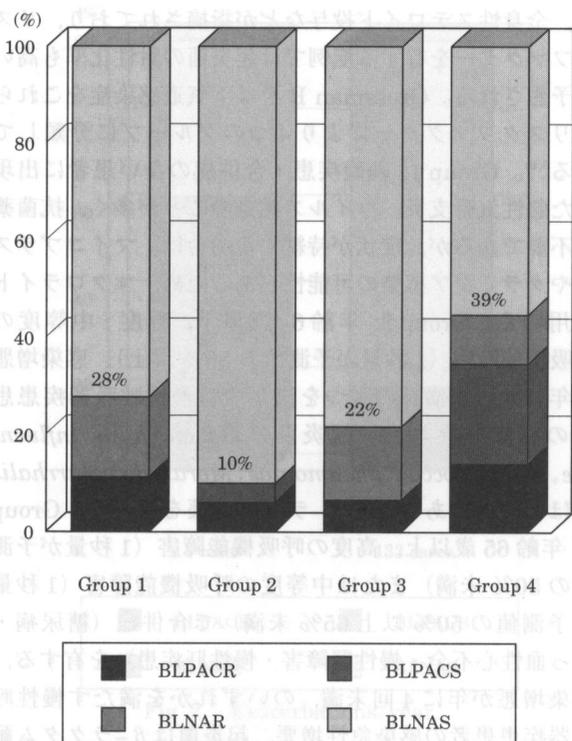


Fig. 4. Classification based on risk factors.

では、これらのリスクファクターがわが国でもインフルエンザ菌耐性化に関与していることを示すものである。

なお、本検討は第47回日本化学療法学会総会において発表し、編集委員会より本学会誌に投稿するよう推薦を受けたものである。

文 献

1) Khan W, Ross S, Rodriguez W, et al.: *Haemophilus influenzae* type b infection. JAMA 229: 298~301, 1974

2) Markowitz S M: Isolation of an ampicillin-resistant, non- β -lactamase-producing strain of *Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother. 17: 80~83, 1980

3) Doern G V, Brueggemann A B, Pierce G, et al.: Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of β lactamase positive strains resistant to amoxicillin clavulanate: results of a national multicenter surveillance study. J. Antimicrob Agents Chemother. 41: 292~297, 1997

4) Parr T R, Bryan L E: Mechanism of resistance of an ampicillin-resistant, β -lactamase-negative clinical isolate of *Haemophilus influenzae* type β to β -lactam antibiotics. Antimicrob Agents Chemother. 25: 747~753, 1984

5) Mendelman P M, Chaffin D O, Kalaitzoglou G: Penicillin-binding proteins and ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae*. J Antimicrob Chemother. 25: 525~534, 1990

6) 生方公子, 千葉菜穂子, 中山信子, 他: 薬剤耐性機構からみた β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) の特徴. 日本微生物学会誌 9: 22~29, 1999

7) de Groot R, D-Danilovic G, van Klingeren B, et al.: Antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae*: mechanisms, clinical importance and consequences for therapy. Eur J Pediat 150: 534~546, 1991

8) Grossman R F: Guidelines for the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. Chest 112: 310 S~313 S, 1997

9) Grossman R F: How Do We Achieve Cost-effective Options in Lower Respiratory Tract Infection Therapy?. Chest 113: 205 S~210 S, 1998

10) 桑原章吾, 山口恵三: 抗菌薬に対する耐性. 抗微生物薬の基礎知識: 218~227, 南山堂, 1998

11) 宮崎修一: インフルエンザ菌の細菌学と発症病理. 化学療法の領域 14: 34~40, 1998

Relationship between acquisition of resistance by *Haemophilus influenzae* isolated from sputum to β -lactam compounds and patient background

Yuji Watanuki¹⁾, Shigeki Odagiri¹⁾, Hiroshi Takahashi¹⁾, Yasuhiro Yoshiike¹⁾,
Takashi Ogura¹⁾, Akira Shoji¹⁾ and Toshiaki Tomioka²⁾

¹⁾Respiratory Division and ²⁾Laboratory Division, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Disease Center, 6-16-1 Tomiokahigashi, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0051, Japan

The risk factors for the development of intractable airway infections are said to be a patient age of over 65 years, an FEV 1.0% of less than 50%, a duration of illness of over 10 years, more than three relapses in one year, and a perennial production of sputum. Resistance to etiologic agents is expected to occur more frequently in patients who have any of these risk factors. The present study examined 144 specimens from which *Haemophilus influenzae* were isolated; the specimens were obtained from 125 patients with respiratory disorders between April and December 1998. 20 β -lactamase-positive (BLP) strains and 13 β -lactamase-negative ampicillin (ABPC)-resistant (BLNAR) strains were used as β -lactam-resistant microorganisms; the remaining 111 strains were used as sensitive organisms to study the relationship between patient background and pathologic state, as well as the development of resistance to β -lactam compounds. No relationship was observed between the development of resistance in these microorganisms and age, sex, history of smoking, type of infection, presence of any underlying diseases or complications, duration of illness, FEV 1.0%, PaO₂, or history of antibacterial medication. The proportions of *H. influenzae* that were resistant to β -lactam compounds in various patients groups were as follows: 64% in cases who had four or more relapses in one year, 20% (p=0.0008) in cases with fewer than four relapses, 36% in patients who produced purulent or mucopurulent sputum before the infection occurred, 18% (p=0.023) in those producing no sputum or mucous sputum when uninfected, 42% in cases with simultaneous *Pseudomonas aeruginosa* infections, 29% in cases with recurrent *H. influenzae* infections, 19% (p=0.031) in cases in where bacteria were consistently not detected, 32% in cases treated continuously with macrolide preparations, and 18% (p=0.046) in cases without macrolide administration. Significant differences are indicated by the p values noted above. Thus, the risk factors for β -lactam-resistant *H. influenzae* are as follows: 1) Four or more relapses within one year; 2) the production of purulent or mucopurulent sputum prior to infection; 3) colonization by *P. aeruginosa* or *H. influenzae*; and 4) dependence on continuous macrolide administration.