

小児上咽頭より検出された *Haemophilus influenzae* の 経口抗生物質に対する薬剤感受性に関する検討

水原郷病院耳鼻咽喉科

富山 道夫

(平成6年2月14日受付)

(平成6年3月30日受理)

Key words: *Haemophilus influenzae*, antimicrobial susceptibility, nasopharynx, children, cefaclor-resistant *Haemophilus influenzae*

要 旨

1986年, 1988年, 1991年に耳鼻咽喉科を受診し, 急性中耳炎もしくは慢性副鼻腔炎急性増悪例と診断された小児のうち, 上咽頭細菌検査で *H. influenzae* が検出された189名を対象として経口抗生物質に対する薬剤感受性の推移を検討した。ABPC, CCL, EM に対する MIC₅₀ および MIC₉₀ 値は1986年と1991年でほとんど変化がみられなかった。MINO は MIC₅₀ 値が1991年に1986年より2管低い値を示し, 薬剤感受性の回復を認めた。1986年と1991年の耐性菌検出率を比較すると ABPC は若干低下, CCL は若干上昇, EM は軽度上昇する傾向を示した。1991年に検出された CCL 耐性株は ABPC と EM に耐性を示す株が多く, CFIX と NFLX に対する感受性は良好であった。CCL 耐性株の今後の動向に注意する必要があるが, ABPC と CCL の耐性菌検出率に大きな変化はなく, *H. influenzae* の感染による小児急性中耳炎, 慢性副鼻腔炎急性増悪例では ABPC と CCL が現在でも第一選択剤になりうるものと考えられた。

序 文

小児耳鼻咽喉科領域感染症の中で急性中耳炎と慢性副鼻腔炎は日常臨床で頻りに遭遇する疾患であり, 主な起炎菌は *Haemophilus influenzae* であるとされている¹⁾。治療の主体は経口抗生物質であるが, 耳鼻咽喉科領域においてこれを選択する指標となる *H. influenzae* の薬剤感受性に関する報告は少ない。今回は1986年, 1988年, 1991年に小児急性中耳炎, 慢性副鼻腔炎急性増悪例を対象として bacterial monitoring としての上咽頭細菌検査²⁾を行い, 検出された *H. influenzae* の経口抗生物質に対する薬剤感受性の推移および cefaclor (CCL) 耐性の *H. influenzae* について検討したので報告する。

材料と方法

対象は1986年, 1988年, 1991年に耳鼻咽喉科を受診し, 急性中耳炎もしくは慢性副鼻腔炎急性増悪例と診断された小児のうち, 上咽頭細菌検査²⁾で *H. influenzae* が検出された189名である (Table 1)。薬剤感受性の推移は検査を行う1カ月以内に抗生物質が使用されていない180名(1986年87名, 1988年20名, 1991年73名)について検討した。CCL 耐性の *H. influenzae* に関しては, 以

Table 1 Sex and age distribution

Age	Male	Female	Total (%)
3—5	50	49	99(53)
6—8	43	35	78(41)
9—11	4	4	8(2)
12—15	2	2	4(2)
Total	99	90	189(100)

別刷請求先: (〒959-21) 新潟県北蒲原群水原町岡山町13-23
水原郷病院耳鼻咽喉科 富山 道夫

下に述べる基準を満たした CCL 耐性株が検出された1991年の対象症例73名中 8名と検査時に抗生物質を使用されていた症例9名を合わせた17名を対象とした。上咽頭の検体採取は Transwab® (Medical Wire Equipment Co., Ltd England) を用いて口腔経路法³⁾で行った。採取した検体は直ちに羊血液寒天平板培地(栄研化学), 馬血液チョコレート寒天平板培地(日水)の一端に直接塗り, これを滅菌した白金耳で培地上へ塗り広げた。塗抹した培地は, 血液培地は37°C恒温槽で, チョコレート培地は5%CO₂下の37°C恒温槽で18~24時間培養後, 発育した菌の同定を行った。*H. influenzae* の同定は, 血液培地を参考にしチョコレート培地上でヘモフィルス属特有のコロニーについて塗沫グラム染色標本を作成し, 鏡検でグラム陰性短桿菌であることを確認後, X, V ディスク用培地(栄研化学)を用いて XV 因子の要求性によって判定した。*H. influenzae* の薬剤感受性試験は, 各種経口抗生物質に対する minimum inhibitory concentration (MIC) を日本化学療法学会標準法⁴⁾に従い寒天平板希釈法で行った。MIC を測定した抗生物質は1986年は ampicillin (ABPC), CCL, erythromycin (EM), minocyclin (MINO), 1988年は CCL, 1991年は ABPC, CCL, cefixime (CFIX), EM, MINO, norfloxacin (NFLX) である。ABPC, CCL, EM については各種薬剤に対する MIC が ABPC 1.56µg/ml⁵⁾, CCL 6.25µg/ml⁶⁾, EM 1.56µg/ml⁶⁾を耐性株として取り扱い, 耐性菌検出率を求めた。1991年に検出された CCL 耐性の17株については, ABPC, CFIX, MINO, EM, NFLX に対する MIC を測定した。また1990年~1992年の当院における薬剤使用量を調査し, 薬剤感受性の推移との関連を検討した。

成 績

ABPC, CCL, EM に対する MIC₅₀ および MIC₉₀ 値は1986年と1991年でほとんど変化はみられなかった (Fig. 1~3)。MINO は MIC₅₀ 値が1991年に1986年より2管低い値を示し, 薬剤感受性が回復する傾向を認めた (Fig. 4)。1991年の検出株に対し CFIX と NFLX は良好な薬剤感受性を示した (Fig. 5)。1986年と1991年の耐性菌検出

Fig. 1 Yearly changes of ampicillin susceptibility against *H. influenzae*

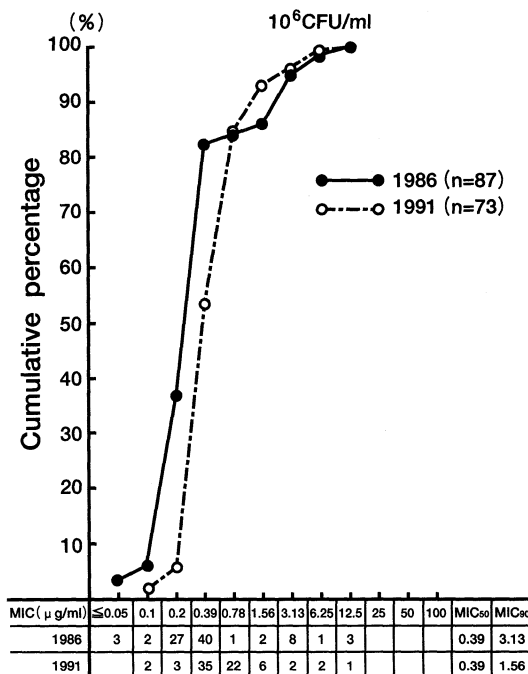


Fig. 2 Yearly changes of cefaclor susceptibility against *H. influenzae*

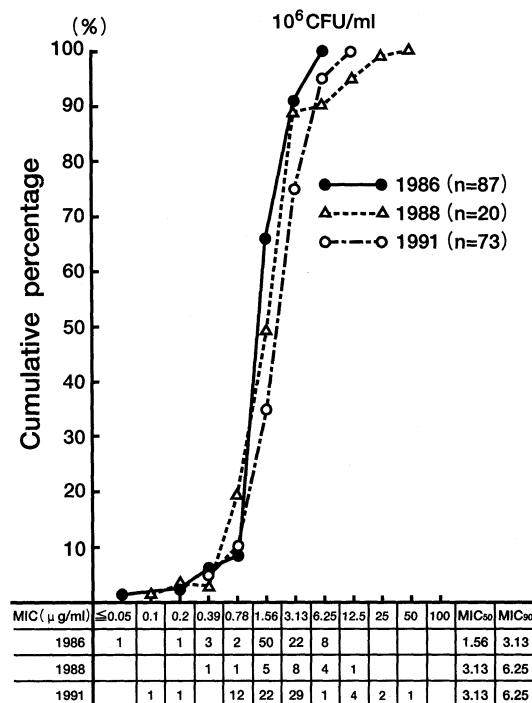


Fig. 3 Yearly changes of erythromycin susceptibility against *H. influenzae*

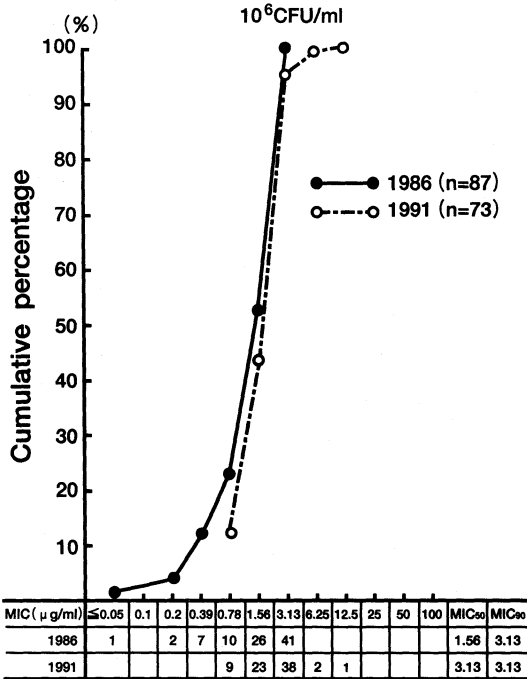


Fig. 5 Susceptibility of *H. influenzae* isolated in 1991 to cefixime and norfloxacin

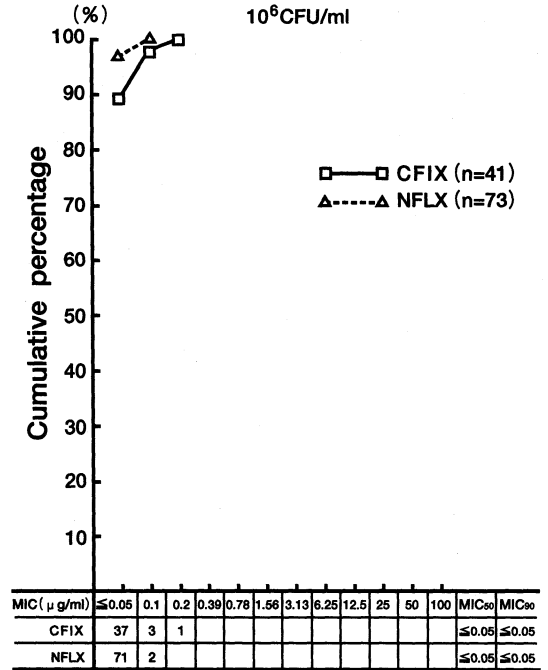


Fig. 4 Yearly changes of minocycline susceptibility against *H. influenzae*

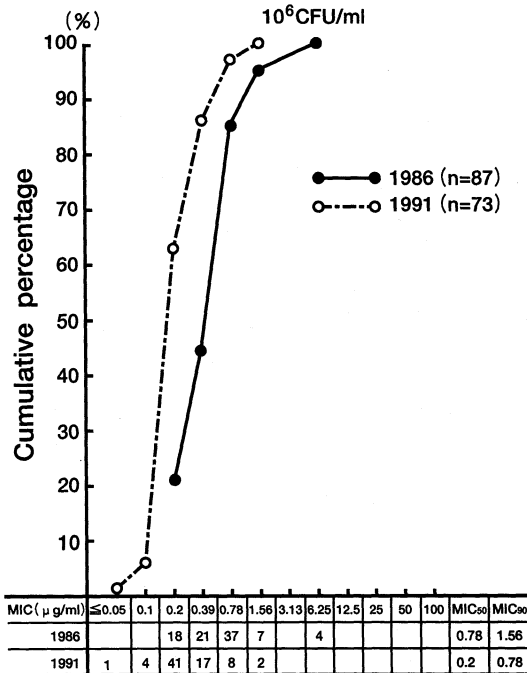


Fig. 6 Yearly changes of quantity of antimicrobials from 1990 to 1992

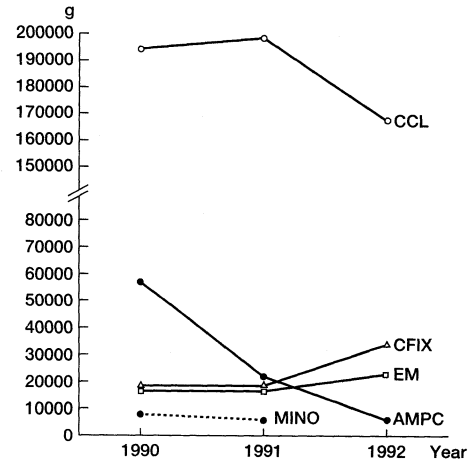


Table 2 The prevalence of resistance to antimicrobials

Period	The prevalence of resistance (%)		
	ampicillin	cefaclor	erythromycin
1986	16.1	9.2	77.0
1988		25.0	
1991	15.1	11.0	87.7

Table 3 Distribution of MIC against cefaclor-resistant *H. influenzae* isolated in 1991

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									Total	
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5		$25 \leq$
ampicillin					5	9		3			17
cefixime	2	2									4
erythromycin						1	12	3	1		17
minocyclin			1	12	4						17
norfloxacin	15	1			1						17

率を比較すると ABPC は若干低下, CCL は若干上昇, EM は77.0%から87.7%と有意差は無かったが ($p=0.10$, χ^2 検定) 軽度上昇した (Table 2). 1991年に検出された CCL 耐性株は ABPC と EM に耐性を示す株が多く, CFIX と NFLX に対する薬剤感受性は良好であった (Table 3). 調査し得た当院における抗生物質 (細粒) の使用量を Fig. 6 に示したが, amoxicillin (AMPC) は激減, CCL, MINO は漸減したのに対し, CFIX, EM は漸増する傾向がみられた.

考 察

小児耳鼻咽喉科領域感染症における *H. influenzae* の重要性については種々の報告がある. すなわち急性中耳炎症例の中耳貯留液や慢性副鼻腔炎症例の上顎洞内貯留液の培養では *H. influenzae* の検出頻度が高いこと¹⁷⁾, 急性中耳炎や慢性副鼻腔炎の bacterial monitoring として上咽頭細菌検査を行うと同様に *H. influenzae* の検出率が高いこと²³⁾が報告されている. これらの疾患は外来で取り扱う場合が多く治療は経口抗生物質が主体となるが, これを選択する指標として必要な *H. influenzae* の薬剤感受性に関しては小児科⁵⁾, 内科⁹⁾よりの報告が多く耳鼻咽喉科領域では少ない. そこで今回は1986年, 1988年, 1991年に急性中耳炎および慢性副鼻腔炎急性増悪例を対象として bacterial monitoring としての上咽頭細菌検査²⁾を行い, 検出された *H. influenzae* の薬剤感受性について検討した.

薬剤感受性の推移を検討する対象の設定は, 1カ月以内に抗生物質が使用されていない症例に限定した. これは抗生物質使用後に上咽頭細菌検査を行うとその抗生物質に耐性の *H. influenzae* が上咽頭に残存し, 耐性菌検出率が高くなる可能性

があるため⁹⁾である. 過去の報告ではこの点に関し記載の無いもの⁸⁾¹⁰⁾があり, 注意を要するところであろう.

ABPC に対する薬剤感受性は MIC₅₀ および MIC₉₀ 値は1986年と1991年ではほとんど変化なく, 耐性菌検出率は1986年16.1%, 1991年15.1%と若干の低下を示した. *H. influenzae* の ABPC 耐性菌は1975年頃より出現し, 1980年代前半に β -lactamase 産生 ABPC 耐性菌の増加が報告されているが¹¹⁾, 今回の1986年以降の調査では薬剤感受性に大きな変化はみられなかった. ABPC 耐性菌の検出率は1980年代前半に17~24%まで上昇したが⁵⁾¹¹⁾, その後は漸減傾向を示しているとの報告がある⁸⁾. 1980年代後半以降に β -lactamase 産生 ABPC 耐性菌の増加を認めなかったのは, 同時期に *H. influenzae* に抗菌力を持つ新しい経口抗生物質が臨床応用されたことが一因と考えられる. すなわち β -lactamase 阻害剤を配合した clavulanic acid/amoxicillin, sultamicillin, β -lactamase に安定な ceftoram pivoxil, cefpodoxime proxetil, CFIX などのいわゆる new oral cephem が日常診療で使用可能となったが, これに伴う ABPC, AMPC の使用量減少が報告されている¹²⁾¹³⁾. 今回検体を採取した1986年, 1988年の抗生物質の使用状況は調査し得なかったが, 1990年以降では AMPC は激減, CFIX は漸増し諸家の報告¹²⁾¹³⁾と同様な傾向を示しており, そのため ABPC に対する耐性株が増加しなかったものと推測される.

CCL に対する薬剤感受性については MIC₅₀ および MIC₉₀ 値は1986年と1991年ではほとんど変化がみられなかったが, 耐性菌検出率では若干上昇する傾向を認めた. 1988年は25%と高い数値を

示したが、これは他の年に比べ症例数が少なく一概に比較できない。CCL に対する MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した耐性菌の内訳は、1986年 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 8 株 (9.2%)、1988年 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 4 株 (20%)、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 1 株 (5%)、1991年 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 1 株 (1.4%)、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 4 株 (5.5%)、 $25 \mu\text{g/ml}$ 2 株 (2.7%)、 $50 \mu\text{g/ml}$ 1 株 (1.4%) と徐々に $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株が増加している。1991年に検出された CCL 耐性株 17 株中 12 株は ABPC 耐性を示した。CCL は本来 β -lactamase 産生 ABPC 耐性菌に抗菌力を有しており¹⁰⁾、この ABPC および CCL に耐性を示した 12 株には β -lactamase 非産生 ABPC 耐性菌¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾が含まれていると思われる。 β -lactamase 非産生 ABPC 耐性菌の耐性機序はペニシリン結合蛋白の結合性変化によるもので、CCL にも耐性を示すことが多いと報告されている¹⁰⁾。これは β -lactamase 産生 ABPC 耐性菌より先に出現し、1980年代前半は検出頻度が低かったが¹¹⁾、1990年以降に漸増する傾向が指摘されている耐性菌¹⁴⁾である。その病原性は ABPC 感受性菌と比較して低いとされているが¹⁵⁾、今後の動向に注意する必要がある。

EM の薬剤感受性については MIC₅₀ および MIC₉₀ 値は 1986年と 1991年でほとんど変化がみられなかったが、耐性菌検出率では軽度上昇する傾向を認めた。近年慢性副鼻腔炎に対する EM の少量長期療法が注目されており¹⁶⁾、今後この治療法の普及に伴い EM 耐性菌はさらに増加することが予想される。

MINO に対する薬剤感受性については、MIC₅₀ 値が 1991年に 1986年より 2 管低い値を示し、薬剤感受性の回復を示した。耐性菌検出率については、MINO の耐性菌の判定基準に関する報告が無く算出できなかったが、MINO の扁桃中への移行が常用量内服後 2 時間で $9.4 \mu\text{g/ml}$ であること¹⁷⁾より、1991年に検出された株はすべて MINO 感受性検と思われ。当院の MINO の使用状況は 1990年と 1991年の比較では漸減したが、MINO を小児に用いる場合に歯および骨の発育不全が問題となるため¹⁸⁾小児急性中耳炎や慢性副鼻腔炎急性

増悪例に積極的に使用することはできず、new oral cephem などの新しい経口抗生物質が臨床応用されると同時に使用頻度が減少し薬剤感受性を回復した可能性が考えられる。

CFIX と NFLX に対する薬剤感受性はいずれも良好であった。現在種々の新キノロン系薬剤が成人例を中心に広汎に使用され、少数ではあるがこの薬剤に耐性の *H. influenzae* が出現しているとの報告がある⁹⁾。小児で使用可能な新キノロン系薬剤は現在のところ NFLX のみであり、今後小児に新キノロン系薬剤の耐性菌が出現する可能性は成人に比し低いと考えている。

小児急性中耳炎の第一選択剤は 1987年に馬場¹⁹⁾が ABPC や CCL、慢性副鼻腔炎急性増悪例の第一選択剤は 1986年に海野²⁰⁾が ABPC であることを報告している。当院では 1990年以降 AMPC と CCL の使用量は減少しているが、今回 1986年と 1991年の耐性菌検出率を比較したところ ABPC は若干低下していること、CCL は若干上昇したが 10%前後であることより、*H. influenzae* が起炎菌の小児急性中耳炎や慢性副鼻腔炎急性増悪例では現在でも ABPC や CCL が第一選択剤になりうるものと思われる。これらの薬剤が無効の場合は、 β -lactamase 非産生 ABPC 耐性菌を想定し CFIX などの new oral cephem や NFLX が適応となると考えている。

稿を終えるに臨み、薬剤使用量の調査にあたりご協力を頂きました堀美佐子薬局長に深謝いたします。

文 献

- 1) 杉田麟也：耳鼻咽喉科領域の各種感染症の原因菌の時代による変遷。日耳鼻感染症研究会誌，11：136—143，1993。
- 2) 富山道夫，田中久夫，今井昭雄，中野雄一，荒井辰彦，後藤 晃：上咽頭細菌叢の検討（第3報）—bacterial monitoring としての上咽頭細菌検査—。耳鼻，35：210—213，1989。
- 3) 富山道夫，田中久夫，今井昭雄，中野雄一，荒井辰彦，後藤 晃：上咽頭細菌叢の検索（第1報）—滲出性中耳炎非罹患児における検討—。耳鼻，34：48—51，1988。
- 4) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度（MIC）測定法再改訂について。Chemotherapy，29：76—79，1981。
- 5) 榎谷直子：健康小児の咽頭および鼻咽腔における *Haemophilis influenzae*，*Haemophilis*

- parainfluenzae* の疫学的研究. 感染症誌, 64: 697-700, 1987.
- 6) Howard, A.J., Dunkin, K.T. & Millar, G.W.: Nasopharyngeal carriage and antibiotic resistance of *H. influenzae* in healthy children. *Epidem. Inf.*, 100: 193-203, 1988.
 - 7) 富山道夫: 小児急性中耳炎症例における cefaclor と fosfomicin 点耳鼻液併用療法による治療経過とその遷延化および再発因子について. *日耳鼻*, 96: 1133-1140, 1993.
 - 8) 西岡きよ, 丹野恭夫, 渡辺 彰, 本宮雅吉: 東北地方で分離された *Haemophilus influenzae* の抗生物質感受性に関する検討. *化学療法の領域*, 9: 97-102, 1993.
 - 9) 富山道夫, 関根 理, 樋口興三: Cefaclor 使用に伴う上咽頭検出菌の変化. *感染症誌*, 7: 305-310, 1993.
 - 10) Powell, M. & Williams, J.D.: *In-vitro* activity of cefaclor, cepharesin and ampicillin against 2458 clinical isolates of *Haemophilus influenzae*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 21: 27-31, 1988.
 - 11) 松本慶蔵: インフルエンザ菌感染症. *医学のあゆみ*, 131: 818-822, 1982.
 - 12) 田中美雄: 聖マリアンナ医科大学病院における抗生物質の使用状況. *化学療法の領域*, 6: 114-121, 1990.
 - 13) 石川洋一, 斎藤完治, 三川達也, 植木弘文: 国立東京第二病院における抗生物質の使用状況. *化学療法の領域*, 94: 102-120, 1993.
 - 14) Barry, A.L., Fuchs, P.C. & Pfaller, M.A.: Susceptibilities of β -Lactamase-Producing and Nonproducing Ampicillin-Resistant Strains of *Haemophilus influenzae* to Cefibuten, Cefaclor, Cefixime, and Amoxicillin-Clavulanic Acid. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 37: 14-18, 1993.
 - 15) Rubin, L.G., Mendelman, P.M., Rakita, R.M. & Rosen, H.: Virulence of non- β -Lactamase-mediated Ampicillin-Resistant *Haemophilus influenzae*. *FEMS Microbiol. Lett.*, 84: 27-32, 1991.
 - 16) 大山 勝, 松永信也, 内菌明裕, 馬場園真樹子: 耳鼻咽喉科領域感染症. 2) 治療. *細菌感染症の変貌と化学療法* (松本慶蔵編), p. 201-213, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1993.
 - 17) 高須照男, 馬場駿吉, 月山昌夫, 近藤 登, 間宮敦, 大橋道三: 耳鼻咽喉頭化領域における Minocycline の基礎的ならびに臨床的検討. *Chemotherapy*, 18: 347-351, 1970.
 - 18) 小林章男: 抗菌剤の使い方. *細菌感染症* (小林章男編), p. 89-91, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1993.
 - 19) 馬場駿吉: 急性化膿性中耳炎. *耳鼻咽喉科診断治療大系 1* (野村恭也, 石井哲也編), p. 72-75, 講談社, 東京, 1987.
 - 20) 海野徳二: 小児腹鼻腔炎. *耳鼻咽喉科診断治療大系 3* (野村恭也, 石井哲也編), p. 86-87, 講談社, 東京, 1986.

Antimicrobial Susceptibilities of *Haemophilus influenzae* Isolated from the Nasopharynx of Children

Michio TOMIYAMA

Department of Otolaryngology, Suibaragou Hospital

Changes in susceptibilities to oral antimicrobials were investigated in 189 children, in whom *Haemophilus influenzae* was detected by nasopharyngeal culture, among the children who were diagnosed as having acute otitis media or chronic sinusitis with acute exacerbation in the Department of Otolaryngology in 1986, 1988 and 1991. The minimum 50% inhibitory concentration (MIC50) and minimum 90% inhibitory concentration (MIC90) of ampicillin (ABPC), cefaclor (CCL) and erythromycin (EM) in the subjects examined in 1986 were almost the same as the levels in those examined in 1991. The MIC50 level of minocycline (MINO) in the subjects examined in 1991 was lower by 2 test tubes than that determined in 1986, showing improvement in susceptibilities. The prevalence of resistance to antimicrobials was compared between 1986 and 1991. The prevalence to ABPC tended to decrease very slightly, while the prevalence to CCL tended to increase very slightly. The prevalence of EM tended to increase slightly. Many CCL-resistant strains detected in 1991 showed resistance to ABPC and EM, but showed favorable susceptibilities to cefixime and norfloxacin. Future trends of CCL-resistant strains should be carefully observed. There was no marked change in the prevalence of resistance to ABPC or CCL. ABPC and CCL were considered to be the first choice drugs, even at present, for pediatric patients with acute otitis media due to infection with *H. influenzae* and in those with acute exacerbation of chronic sinusitis due to the infection.