

## A DISCUSSION ON HAEMOPHILUS INFLUENZAE ISOLATED FROM PATIENTS WITH ACUTE PHARRYNGITIS

Kazuo Kuriyama

Department of Otolaryngology, Dokkyo University, School of Medicine

Yoshiko Masuda

Department of Otolaryngology, Cantral Hospital for Railroad Employees

Jun-ichi Kuriyama

Department of Otolaryngology, Branch Hospital, University of Tokyo

Serotype and biotype in addition to bacteriological investigation were performed on 53 patients with sore throats.

Patients ranged in age from 1 to 54 years.

Seventeen of 53(32.1%) isolates were serotypable by a type-specific capsular antibody slide agglutination test(Denka Seiken Co., Ltd.).

Serotypable strains of H.influenzae obtained from throat swabs were 17 strains ;7 type e, 6 type b, 3 type f, 1 type a, and 36 nontypable strains.

The biotyping scheme of five biotype was in accordance with that of Kilian.

53 isolates biotyped were 24 biotype I, 16 biotype II, 9 biotype III and 4 biotype IV, respectively. However, biotype V was not biotyped.

Among serotypable isolates, 13 of 17 (76.5%) were biotype I or IV.

Isolates from children whose sore throats were possibly and probably related to H.influenzae were only 6 strains of which were serotype b and biotype I.

As H.influenzae constitutes part of the normal flora of the upper respiratory tract, evaluation of significance based upon abundance of H.influenzae recovered from areas of mixed flora is hazardous because of the well-known stimulation by S.aureus and other organisms occasionally present, as well as the overgrowth by S.pneumoniae or so-called  $\alpha$ -hemolytic streptococci.

# 咽頭分離 Haemophilus influenzae についての考察

獨協医科大学耳鼻咽喉科

栗山 一夫

中央鉄道病院耳鼻咽喉科

増田 芳子

東京大学付属病院分院耳鼻咽喉科

栗山 純一

## 緒 言

耳鼻咽喉科領域の感染症関連論文においては Haemophilus influenzae (H. influenzae) が中耳および上気道の病巣からしばしば分離され、原因菌としての評価を受けているが、耳鼻咽喉科関連雑誌に掲載された論文における H. influenzae の同定・分類方法は十分なものとはいえず、果たして病巣分離の H. influenzae が病原性株であるかどうかについては疑問のあるところである。

今回著者らは急性咽頭感染症患者より分離した細菌のうち、H. influenzae については血清型別 (serotyping)、生物型別 (biotyping) を行うとともに、同時に複数菌として検出されたいくつかの細菌との関連について検討した。

## 対象および方法

a) 対象：1984年1月18日から同年6月18日までの5ヵ月間に当科および中央鉄道病院耳鼻咽喉科外来を受診した患者のうち、H. influenzae は  $10^3 \sim 10^9$  CFU のオーダーで、その他の細菌は  $10^6$  CFU 以上扁桃上窩より検出されたもの53例 (男子28例、女子25例；年齢；1～54歳) を対象とした。

b) 方法：細菌の同定は既に報告した方法<sup>1)</sup>等により行ったが、H. influenzae の血清型別

はインフルエンザ菌莢膜型別用免疫血清『デンカ生研(株)』により、また生物型別は Kili-an<sup>2)</sup> の記述に準じて行った。

## 成 績

検出された H. influenzae 53 株のうち、血清型別が可能であったのは 17 株 (32.1%) で、そのうち最も多く型別されたのは e 型 (7 株) であり、以下 b 型 (6 株)、f 型 (3 株) および a 型 (1 株) の順であった。

一方生物型は I 型が 24 株で最も多く、II 型 16 株、III 型 9 株、IV 型 4 株と型別されたが、V 型は 0 であった。

以上の結果を Table 1 に示す。

Table 1.  
H. influenzae Isolated from Throat

No. of Isolates	Serotype						
	a	b	c	d	e	f	NT
53	1	6	0	0	7	3	36
No. of Isolates	Biotype						
	I	II	III	IV	V		
53	24	16	9	4	0		

次に血清型と生物型との相関をみたところ、血清型の b は 6 株とも生物型の I 型を示したが、一般に血清型では b が、また生物型では I が最も病原性が強いとされていることと考へ合わせて、示唆的なものを含んでいるよう

に思われた。

血清型 e の 7 株は生物型では I 型 3 株と IV 型 4 株に 2 分された。

その他は血清型 a 生物型 II が 1 株, 血清型 f 3 株はそれぞれ生物型 II, III, V を示した (Table 2)。

**Table 2.**  
**Correlation of Biotype with Serotyped Strains**

Biotype	Serotype					
	a	b	c	d	e	f
I	0	6	0	0	3	0
II	1	0	0	0	0	1
III	0	0	0	0	0	1
IV	0	0	0	0	4	0
V	0	0	0	0	0	1

H.influenzae と共に複数菌で検出されたもののうち、 $\geq 10^6$ CFU のオーダーで分離されたものは Streptococcus pyogenes (group A), Staphylococcus aureus (S.aureus), Branhamella catarrhalis および Streptococcus pneumoniae (S.pneumoniae) の 4 菌種であった。

この結果から注目されるのは、S.aureus または S.pneumoniae が H.influenzae と混合検出されたものでは、インフルエンザ菌の菌量が他の 2 菌種との混合検出の場合にくらべてかなり多いということである (Table 3)。

**Table 3.**  
**Complicated Isolates with H. influenzae**

Isolates ( $\geq 10^6$ )	No. of Strains	Levels of cells of H. influenzae
S. aureus	23	$10^7 \sim 10^9$
S. pyogenes	25	$10^4 \sim 10^6$
B. catarrhalis	18	$10^3 \sim 10^4$
S. pneumoniae	14	$10^6 \sim 10^8$

※ Included duplicated cases

**考 察**

最近内科・小児科領域におけるインフルエンザ菌感染症についての関心が高まり、臨床

系および基礎系の研究者により多くの報告が寄せられるようになってきている。

しかし、これらの研究者が対象として関心を深めているのは主として気管支肺炎や髄膜炎ならびに敗血症のような systemic infection についてであり、咽頭分離のインフルエンザ菌については菌型比較の目的で行われている場合が多い。

著者らは上気道およびその近接器官での起炎性を否定するものではないが、現在報告されている内外の耳鼻咽喉科関連の論文をみる限り、その方法論からみて、インフルエンザ菌が耳鼻咽喉科感染症の原因菌として S.aureus 以上に大きな比重を占めている (例えそれが事実であったとしても) とするにはやや論拠が薄弱であると思わざるを得ない。

その理由をいくつか挙げてみる。

1) インフルエンザ菌の病原性とその莢膜保有性に在ることは多くの成書の記すところであり、莢膜を消失すると、その集落は S 型から R 型に変異し、病原性を失うという<sup>3)</sup>。

著者らの今回の検討でも莢膜由来の血清型別が可能であったのは 32.1% であった。

しかし、これとてもやや高率に過ぎるくらい<sup>4)</sup>があり、佐伯らは咽頭粘液から血清型別が可能であったのは 18 株中 3 株 (16.6%) であったとし、中村らは、<sup>5)</sup>気道由来の菌株についてであるが、23% が型別可能であったとしている。

インフルエンザ菌は流血や髄液中に存在するときには莢膜を保有しており、それ故に重篤な疾患の原因となり得るといわれている。<sup>6)</sup>

Kilian は H.influenzae serotype b が nasopharynx や throat から 5~7% 分離されるとしながらも、その病原的意義には懐疑的で、次のように述べている。

"The relationship between the carrier state and the invasive diseases caused by this organism remains obscure."

2) 次に問題となるのは衛星現象(satellite phenomenon)である。

in vitroの寒天培地上ではあるが、インフルエンザ菌の周辺にブドウ球菌が存在する場合(肺炎球菌のときもある)その周囲にV因子(coenzyme Iおよびcoenzyme II)が増えているため、因子要求性のあるインフルエンザ菌は最初の菌量以上に増菌することが立証されている。

今回の検討結果において、黄色ブドウ球菌または肺炎球菌が複数菌として検出された症例でインフルエンザ菌が高いオーダーの菌量で分離されたのはあるいはこの現象を示唆しているのかもしれない。

3) さらに考えねばならないことはインフルエンザ菌は咽頭の常在菌叢を構成するメンバーであるということである。

例えば、皮膚の化膿性病巣からはしばしば*S.aureus*と*S.epidermidis*が、菌量だけからみれば、十分発症可能なオーダーで混在して検出される。この場合*S.epidermidis*に対する起炎菌としての評価は慎重でなければならない。

何故ならば、*S.epidermidis*は皮膚の常在菌だからである。同様のことが、急性腸炎患者の糞便から*Bacteroides fragilis*(*B.fragilis*)など腸内常在菌叢を構成する細菌が大量に検出された場合においてもいえる。

*B.fragilis*を例にとっていえば、本菌は健康人の腸内に $10^{11} \sim 10^{12}$ の菌量で存在する。

しかし、*S.epidermidis*や*B.fragilis*などが、通常は存在し得ない部位、例えば血中や髄液中から分離されたときには重大な意義を持つことになる。

インフルエンザ菌について小澤<sup>7)</sup>の文を引用しておく。「常在菌の混入のさけられないような検体、例えば喀痰、咽頭粘液などから*Haemophilus*が分離された場合における起炎菌としての評価は慎重を要する。何故ならば咽

頭に常在する*S.aureus*や*Neisseria*は*Haemophilus*に対して発育促進的作用をもっているため、これらの菌の存在による*Haemophilus*の過剰発育といったことも念頭におく必要があるからである。」

ところで、抗生物質等抗菌剤の使用により臨床症状が軽快し、インフルエンザ菌が検出されなくなった場合であるが、もしその場合インフルエンザ菌が咽頭病巣より単独で検出されたのであれば、十分に病原的意義を持つものと思われる。しかし、著者の経験では咽頭においては単独菌検出はほとんどみられず、多くは他の細菌が同時に検出されている。

しかも最近多用されているpenicillin系やcephem系の抗生物質はbroad spectrumのものも多く、複数菌に同時に抗菌作用を発揮する。したがってインフルエンザ菌以外の真の原因菌にも働いている可能性がある。

感染が成立するためにはいくつかの因子の協同によるものであり、検出菌量だけで決まるものではない。すなわち、細菌側の因子としてはpathogenicityおよびvirulenceといった質的ならびに量的因子が感染表現に必要であり、また宿主側においてもhost-parasite relationshipは感染発現に重要な関連を有する。

冒頭でも述べたが、著者らはインフルエンザ菌の起炎性を全く否定するものではなく、幼児における急性中耳炎の原因菌としてはかなり重要な位置に在るということについては賛意を表する。<sup>8)</sup>

それはMoxonの称えらとおりであろう。

しかし、その他の部位においても起炎菌の上位を占めるということについては上述の理由から懐疑的である。

インフルエンザ菌についてはなお不明の部分が多く、今後の多角的な研究による解明を待つ必要があろう。<sup>9)</sup>

最後にBrabenderの言を引用して終りとす

る。

"There is no consensus as to the role of *H. influenzae* in respiratory infection."

### 文 献

- 1) 栗山一夫・他：急性化膿性中耳炎の臨床細菌学的評価，日耳鼻 83：310～319，1980.
- 2) Kilian, M. : A taxonomic study of the genus *Haemophilus*, with the proposal of a new species. *J. Gen. Microbiol.* 93 : 9 ~ 62, 1976.
- 3) 森良一，天兒和暢・編：「戸田新細菌学」（第28版）377頁，南山堂，東京，1984.
- 4) 佐伯裕子・他：臨床材料より分離された *Haemophilus influenzae* の血清型，生物型，および抗生物質感受性について，感染症誌58：85～90，1984.
- 5) 中村明・他：小児より分離されたABPC耐性株を含むインフルエンザ菌株の生物型別について，感染症誌55：863～864，1980.
- 6) Kilian, M. : "Haemophilus" In *Manual of Clinical Microbiology* (3rd ed.) pp. 330-336, American Society for Microbiology, Washington, D. C. 1980.
- 7) 小澤敦：「医学微生物学」，240～241頁，南山堂，東京，1978.
- 8) Moxon, E. R. : Immunology of *Haemophilus influenzae* infections In *Comprehensive Immunology* ed. by Nahmias. A. J. & O'reilly, pp.113～138, 1981.
- 9) Brabender, W. et al. Clinical significance of serotype, biotype, and  $\beta$ -lactamase production of respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*. *Am. J. Clin. Pathol.* 81 : 85～88, 1984.

---

### 質 疑 応 答

**質問** 熊沢忠躬（関西医大）

*H. influenzae*の病原性はエンドトキシンによるといわれる。又エンドトキシン産生はノンタイプパブルに多い。咽頭病巢中のタイプBとノンタイプパブルとの比率を知りたい。

**応答** 栗山一夫（独協医大）

- 1) *H. influenzae*はその莢膜に病原性分画があり，莢膜多糖体はタンパクと結合し，複合タンパク質となっている。
- 2) 抗原分質相互の間に共通抗原性は認められない。