

Clinical efficacy of Cefixime in *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*

Yoshihiro Dake, Takaaki Kimura, Masami Kobayashi

Department of Otorhinolaryngology, Wakayama Rosai Hospital

Seventy-nine children with sinusitis seen at our department between December 1990 and July 1991 were investigated bacteriologically. The following findings were obtained.

1. Detection of 95 strains of bacteria consisted of 36 *S. pneumoniae* strains (37.9%), 23 *Haemophilus* strains (including *H. influenzae*, 24.2%), 17 *Neisseria* strains (17.9%), and 8 *M. (B.) catarrhalis* strains (8.4%).
2. Seven of the 8 *M. (B.) catarrhalis* strains were found to be lactamase-

producing ones. Examination of MIC₈₀ of various antibiotics showed 0.2 μg/ml for CFIX, 0.2 μg/ml for EM, 0.1 μg/ml for MINO, 3.13 μg/ml for CCL, and 3.13 μg/ml for AMPC.

3. Eight sinusitis children in whom *M. (B.) catarrhalis* was detected were treated with CFIX at a dosage of 10 μg/kg/day for 5-14 days. Since it produced an effect of improvement or more, CFIX was considered to be an efficacious agent against *M. (B.) catarrhalis*.

小児副鼻腔炎の検出菌とCFIXの臨床成績

— 特に *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* について —

嶽 良博 木村 貴昭 小林 政美

和歌山労災病院耳鼻咽喉科

緒 言

小児副鼻腔炎の検出菌は、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* などとともに最近、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* が病原菌として注目されてきている。今回、当科において検出された *M. (B.) catarrhalis* の各種抗生物質に対するMICを測定し、第3世代経口用抗生物質である Cefixime (CFIX) の有用性について検討したので報告した。

対象と方法

対象：平成2年12月から平成3年7月までの8カ月間、当科にて治療した小児副鼻腔炎79名である (Fig. 1)。男38名、女41名であった。急性副鼻腔炎34名、慢性副鼻腔炎23名、慢性副鼻腔炎急性増悪22名であった。

CFIXは10mg/kg/日を一日量として2回に分けて投薬した。一日量として200mgを限度とした。臨床効果判定は馬場¹らの Cefixi-

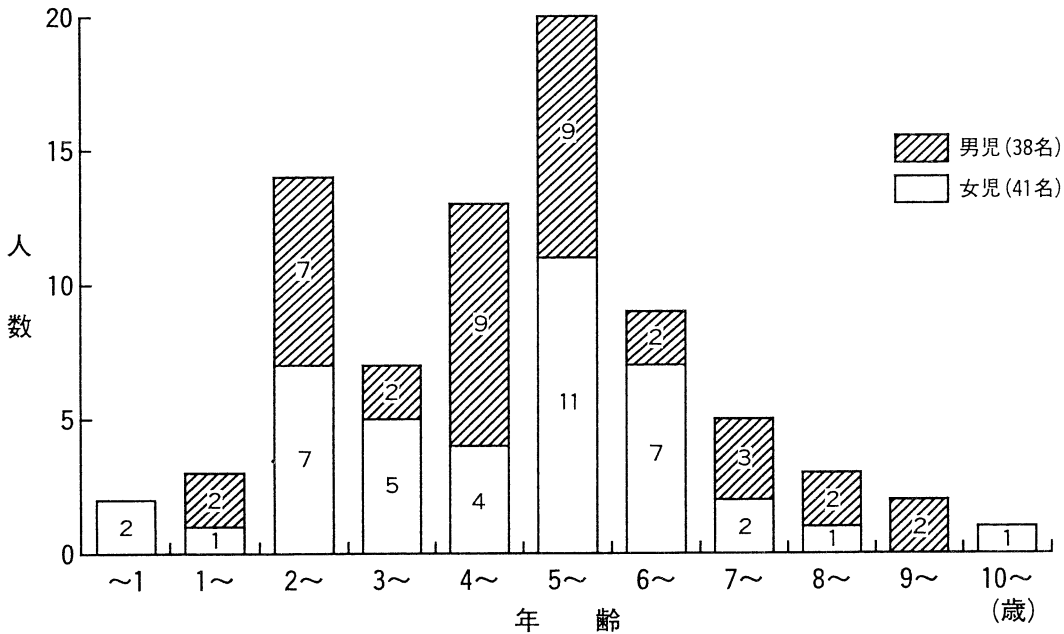


Fig1 Age distribution

me の薬効評価の他覚所見に準じた。

細菌学的検査：中鼻道より鼻汁を採取し、当院細菌検査室にて塗抹培養検査を行った。

M. (B.) catarrhalis は、オキシダーゼ活性陽性、DNase 陽性、糖分解陰性であることより同定した。抗生剤感受性テストは、栄研ディスク3濃度法による。*M. (B.) catarrhalis* と同定されたら、直ちに三菱油化ビーシーエルに輸送され、 β -lactamase test と寒天平板希釈法によるMICが測定された。MIC測定の抗生剤は小児服用可能な、amoxicillin (AMPC), cefaclol (CCL), cefixime (CFIX), erythromycin (EM), minocycline (MINO) を用いた。

成績

1 検出菌の頻度

検出細菌95株の種別頻度をFig. 2に示す。*S.pneumoniae* 37.9%, *H.influenzae* を含めた *Haemophilus* 属 24.2%, *Neisseria* 17.9%, *M.(B.)catarrhalis* 8.4% で88.4% を占めていた。*S.pneumoniae* と *Haemophilus* 属の頻度

小児副鼻腔炎の検出菌 (95株)

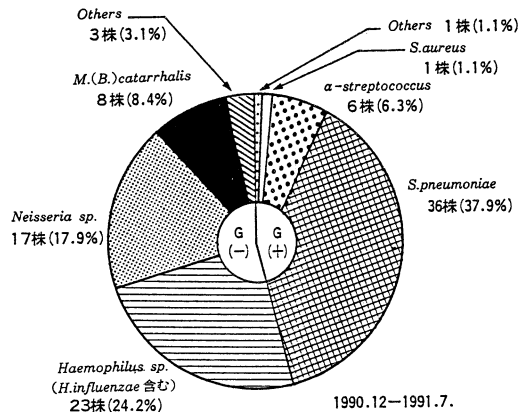


Fig 2 Bacteria detected in sinusitis

は従来と大差なかった²。*M.(B.)catarrhalis* は8株、8.4%の頻度で検出された。

2 *M. (B.) catarrhalis* に対する抗生剤感受性

① 栄研ディスク3濃度法：Fig. 3に示すように最も強い感受性はABPCは50%、CCLでは62.5%、CFIXは87.5%、EMは71.1%、MINOは62.5%の感受性であっ

た。MINOの低感受性が25%を占めていた。これは*S.pneumoniae*との複数菌感染3例中の2例の成績で、*S.pneumoniae*と一緒の混合培地で感受性検査を行ったためと考える。

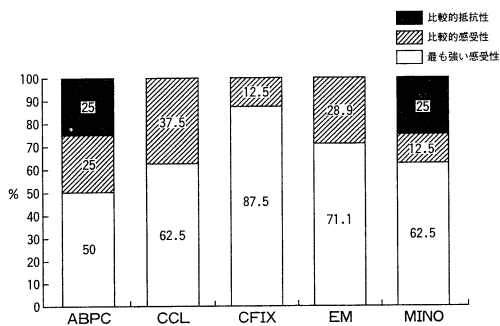


Fig 3 Sensitivity of *M. (B.) catarrhalis* to disks

② 最小発育阻止濃度 (MIC) : ABPCの代わりにAMPCを用いてMICを測定した (Table 1)。CFIX, MINO, EMに対して0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で発育阻止可能であった。一方、CCL, AMPCは0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を境に低感受性菌が半数以上あった。

DRUG	<0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AMPC	1		1	1		3		1		1				
CCL				1	3		2	2						
CFIX	2	3	1	1	1									
MINO	2	1	4	1										
EM			2	5	1									

Table 1 Sensitivity distribution of *M. (B.) catarrhalis* to oral antibiotics

このMICを累積百分率に表した (Fig. 4)。

MIC₈₀は、CFIX 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, EM 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, MINO 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、CCL, AMP

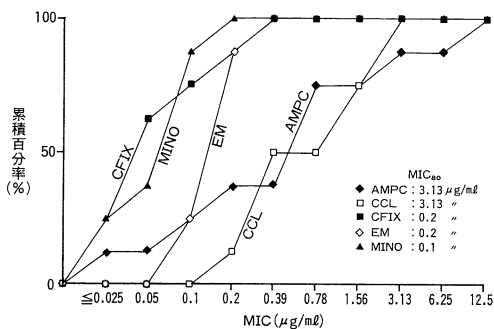


Fig 4 MIC distribution of *M. (B.) catarrhalis*

Cは3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高値であった。

栄研ディスク法の感受性成績とほぼ一致した。

3 CFIXの臨床成績

*M. (B.) catarrhalis*の検出された8例にCFIXを10mg/kg/日で、一日量として200mgを限度に投与した (Table 2)。投与期間は5

10⁶ cfu/ml MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

症例 No.	年齢 (才)	性	1日投与量 mg	投与日数 (日)	分離菌	β -ラクタマーゼ	MIC (μ g/ml)		病型	他覚症状 改善度	副作用	主治医 判定	備考
							CFIX	CCL					
1	4	M	200	12	B.C. S.P.	-	0.05	0.39	急性	著明改善	なし	著効	
2	7	F	200	7	B.C.	+	≤ 0.025	0.39	急性	改善	なし	有効	
3	3	F	100	5	B.C. S.P.	+	0.10	1.56	急性	改善	なし	有効	
4	6	M	200	14	B.C. S.P.	+	≤ 0.025	3.13	急性	改善	なし	有効	
5	4	M	200	8	B.C.	+	0.39	1.56	急性	改善	なし	有効	
6	4	M	170	7	B.C.	+	0.05	0.39	慢性	著明改善	なし	著効	本剤使用直前の抗生剤 CCL(無効)
7	2	F	100	7	B.C.	+	0.05	0.20	慢性増悪	改善	なし	有効	
8	2	F	80	7	B.C.	+	0.20	3.13	慢性増悪	改善	なし	有効	本剤使用直前の抗生剤 CCL(無効)

B.C.: *M.(B.)cattarrhalis*S.P.: *S.pneumoniae*Table 2 Clinical efficacy of CFIX in cases in which *M. (B.) catarrhalis* was detected

日から14日である。急性副鼻腔炎5例，慢性副鼻腔炎1例，慢性副鼻腔炎急性増悪2例である。*S.pneumoniae*との複数菌感染は3例，単独感染は5例であった。他覚所見改善度からみると著明改善2名，改善6名であった。しかも症例6と症例8はCCL投与後も*M.(B.)catarrhalis*が消失せず，臨床症状も改善しなかったCCL無効例であった。また，複数菌感染，単独感染に係らずCFIXは有効で，副作用も認めなかった。

考 察

小児副鼻腔炎は，外来にて保存的治療が主体であるため，その起炎菌の抗生物質感受性については常に気を付けていなければならない。最近の検出菌報告によると β -lactamase産生菌などの耐性株の出現(杉田³，長船⁴)と*M.(B.)catarrhalis*の検出頻度も高く，小林⁵らの報告では小児副鼻腔炎552株中126株(22.8%)が，*M.(B.)catarrhalis*と高頻度である。著者らの8.4%の頻度と異なるが，*Neisseria*の17株を除いても10.3%と低

値であった。*M.(B.)catarrhalis*の検出頻度の差が地域性なのか，患者側の因子なのか他の何に由来するのか不明であるが今後の年次推移を追っていきたい。また，常在菌と考えられる*Neisseria*が18%も検出されたが，これが副鼻腔炎感染症において出口ら⁶のindirect pathogenesisとして何らかの役割を果たしているのかどうか今後検討したいと考えている。8株の*M.(B.)catarrhalis*の内7株(87.5%)が β -lactamase産生株で，小林(83.2%)⁵，西岡(82~83%)⁷らの報告と同じく高頻度であった。しかも，複数菌感染としてよく検出されるとの事であるが，8検体中3検体(37.5%)が*S.pneumoniae*との複数菌感染であった。また，8例中6例(75%)が4歳以下の幼児にみられ小林⁵の報告と同じで，低年齢児の副鼻腔炎起炎菌として重要視すべきである。

そこで，*M.(B.)catarrhalis*に対する小児経口用抗生物質に対する感受性検査を行った結果，従来より汎用されている，ABPC，

AMPCなどの経口用ペニシリン製剤，第一世代経口用セフェム剤であるCCLが*M. (B.) catarrhalis*に対して抵抗性であった。一方，MINO，EM，CFIXが栄研ディスク3濃度法，MICともども感受性が良く小林⁵，西岡⁷らの報告と同じである。しかしながら小児副鼻腔炎の起炎菌には*S.pneumoniae*，*H.influenzae*などの*Haemophilus*属が主体であるため*Haemophilus*属に感受性の低いEMや*S.pneumoniae*に対して低感受性のMINOを第一選択にはしがたい。また*M. (B.) catarrhalis*は複数菌感染の頻度も高く，菌種は*S.pneumoniae*，*Haemophilus*属との組合せが多いため，*S.pneumoniae*や*Haemophilus*属にも有効とされるCFIXをこれら8例の副鼻腔炎患児に使用した。投与量は，上気道感染症にCFIXを3～5mg/kg/日で使用していても改善されないことが多いため1日投与量として10mg/kg/日に増加して行った。その結果，CCL無効例に対しても，肺炎球菌との混合感染に対しても著名改善2例，改善6例と全例に対して非常に有効であった。しかも，CFIX 10mg/kg/日は著しい副作用も無く投薬できる量と考えられた。

ま と め

- 平成2年12月より平成3年7月までの当科を受診した小児副鼻腔炎患児79名の中鼻道分泌物の細菌学的検査を行った。
- 検出菌は95株で，*S.pneumoniae* 36株 (37.9%)，*Haemophilus*属 (*H.influenzae* 含む) 23株 (24.2%)，*Neisseria* 17株 (17.9%)，*M. (B.) catarrhalis* 8株 (8.4%)であった。
- M. (B.) catarrhalis* 8株中7株がβ-lactamase産生株であった。各抗生物質に対するMIC₉₀を調べると，CFIX 0.2μg/ml，EM 0.2μg/ml，MINO 0.1μg/ml，CCL 3.13μg/ml，AMPC 3.13μg/mlであった。
- M. (B.) catarrhalis*の検出された8名の副鼻腔炎患児に対して10mg/kg/日のCFIXを5～14日投薬して全例に改善以上の効果を得られ，CFIXは*M. (B.) catarrhalis*に対して有効な薬剤と考えられた。

参 考 文 献

- 馬場駿吉 他：副鼻腔炎に対するCefixime (CFIX)の薬効評価，耳鼻，32：436-499，1986。
- 嶽 良博 他：小児副鼻腔炎の細菌学的検討—特に検出菌の変遷について—，日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌，9：126-136，1991。
- 杉田麟也 他：小児中耳炎，副鼻腔炎由来*Haemophilus influenzae*のβ-lactamase産生株に関する検討，第32回日本化学療法学会，1984。
- 長船宏隆 他：小児慢性副鼻腔炎の細菌学的検討，耳喉，58：91-98，1986。
- 小林武弘 他：鼻・副鼻腔炎患者より検出された*Branhamella catarrhalis*の臨床細菌学的検討，日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌，6：55-60，1988。
- 出口浩一 他：上気道常在細菌叢が産生するβ-ラクタマーゼに関する検討，日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌，9：240-242，1991。
- 西岡きよ 他：感受性とその変動，化学療法の領域，7：688-694，1991。