

DIRECT AND INDIRECT PATHOGENICITY IN UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION

Koichi Deguchi

Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

Based on bacterial responses in 200 cases of acute single bacterial infection of the upper respiratory tract, the direct pathogenicity of causative bacteria and the indirect pathogenicity of β -lactamase-producing indigenous bacteria were investigated and the following conclusions were drawn.

1. Bacteria having high direct pathogenic potentials in acute upper respiratory tract infection are *Streptococcus pyogenes* and other β -streptococci, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*.
2. Species with high indirect pathogenic potentials in infections of this type are coagulase-negative staphylococci (CNS), *Haemophilus parainfluenzae*, *Branhamella catarrhalis*, Enterobacteriaceae and (G) NF-GNR.
3. *Staphylococcus aureus* is a species which is highly pathogenic, both directly and indirectly, in acute upper respiratory tract infection.
4. The concept of "direct and indirect pathogenicity" seems to have great implications in the chemotherapy of upper respiratory tract infection.

上気道感染症における direct and indirect pathogenicity

出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

要 約

急性上気道感染症単独菌感染200症例の細菌学的検討成績から、起炎菌 (direct pathogenicity) および β -ラクタマーゼを産生する常在菌の間接的病原性 (indirect pathogenicity) を考察し、以下の結論を得た。

1. 急性上気道感染症における direct pathogenicity としての可能性が高い菌種は、*Streptococcus pyogenes* などの β -streptococci および *Streptococcus pneumoniae*, さらに *Haemophilus influenzae* である。
2. 急性上気道感染症における indirect pathogenicity としての可能性の高い菌種は、coagulase-negative staphylococci (CNS), *Haemophilus parainfluenzae*, *Branhamella catarrhalis*, Enterobacteriaceae, そし

て (G) NF-GNR である。

3. 急性上気道感染症における direct and indirect pathogenicity の可能性の高い菌種は, *Staphylococcus aureus* である。
4. 上気道感染症に対する化学療法においては, “direct and indirect pathogenicity” の概念が重要である。

Maddocks らが1969年に報告した下気道および肺実質感染症における “indirect pathogenicity” は, 常在細菌叢が産生する β -ラクタマーゼの影響により感染病巣へ移行した β -ラクタム系薬剤が不活化され, それによって生じる「間接的病原性」の概念であるが¹⁾, その後においては, 国の内外においてこれらの報告が行われている^{2~9)}。しかし, 国内における報告の多くは, 下気道および肺実質系感染症を対象としており, 加えて β -ラクタマーゼ産生株の検討は限定された菌種であり, 気道系感染症を広く対象にした検討, および常在細菌叢の多菌種を対象にした報告は少ない。

そこで私達は1989年以降において, 気道系各分野の感染症における常在細菌叢が産生する β -ラクタマーゼの検討を実施しているが, その中の第1報としての上気道を対象にした

成績の一部を本研究会誌に報告したが¹⁰⁾, それらの成績をさらに解析した結果を以下で報告する。

I. 検討方法

本研究会誌, Vol 9(1)pp. 240~242, 1991に検討方法を記載した。

II. 結果

Fig. 1, 2にグラム陽性菌とグラム陰性菌の推定起炎菌, および検出時の菌数が少数であっても β -ラクタマーゼ産生株であることから「間接的病原性菌」とした菌種の検出株数と菌数を, Fig. 3に Fig. 1, 2で示した菌種の菌数を $\geq 10^5$ cfu/ml, $\leq 10^4$ cfu/ml に大別して direct and indirect pathogenicity を推定した成績, Table 1 に主な β -ラクタマーゼ産生株に対する Ampicillin (ABPC), Sultamicillin (SBTPC), Cephalexin (CEX), Cefaclor (CCL) の MIC-Range, MIC₅₀ (50% MIC), MIC₈₀ (80% MIC), MIC₉₀ (90% MIC) を, そして Table 2 には direct and indirect pathogenicity の研究史を示した。

1. グラム陽性菌 (Fig. 1)

Fig. 1 はグラム陽性菌の検出株数と検出時における菌数である。これで見ると, $\geq 10^5$ cfu/ml で検出された菌種は *Streptococcus*

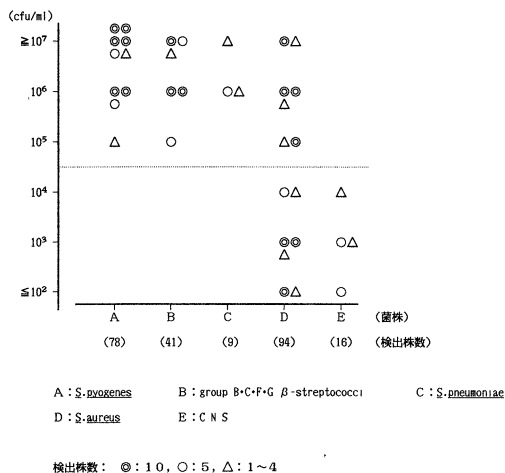


Fig 1 グラム陽性菌の検出時における菌数 (単独菌検出200症例)

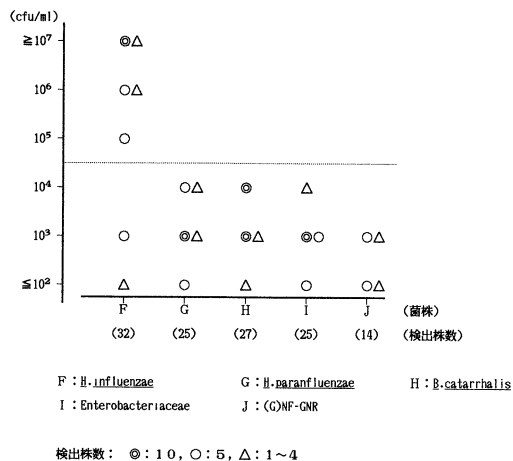


Fig 2 グラム陰性菌の検出時における菌数 (単独菌検出200症例)

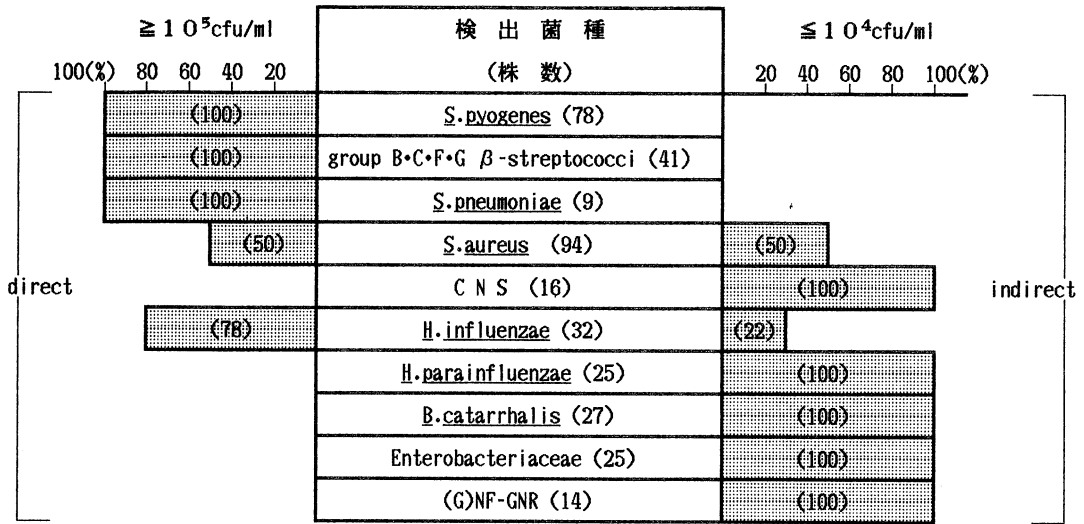


Fig 3 検出時の菌数からみた direct and indirect pathogenicity

pyogenes 100%, group B・C・F・G β-streptococci 100%, *Streptococcus pneumoniae* 100%, *Staphylococcus aureus* 50%, coagulase-negative staphylococci (CNS) 0%であり, *S.aureus* においては半数例, CNSは全例の検出時における菌数が ≤ 10⁴ cfu/ml だった。

2. グラム陰性菌 (Fig. 2)

Fig. 2はグラム陰性菌の検出株数と検出時における菌数である。これで見ると, *Haemophilus influenzae* は78%が ≥ 10⁵ cfu/ml で検出されたが, 他の菌種はいずれも全例の検出時における菌数が ≤ 10⁴ cfu/ml だった。

3. 検出時の菌数からみた direct and indirect pathogenicity (Fig. 3)

Fig. 3は上記1, 2をまとめて direct and indirect pathogenicity を推定したものである。これで見ると, direct pathogenicity の可能性が高い菌種は *S.pyogenes*, group B・C・F・G β-streptococci, *S.pneumoniae*, および *H.influenzae*, indirect pathogenicity の可能性の高い菌種は CNS, *Haemophilus parainfluenzae*, *Branhamella catarrhalis*,

Klebsiella pneumoniae および *Enterobacter* spp.などの Enterobacteriaceae, そして *Pseudomonas aeruginosa* および *Acinetobacter calcoaceticus* などの (G) NF-GNR であるが, *S.aureus* においては direct と indirect の両方の可能性が示唆された。

4. 主な β-ラクタマーゼ産生株に対する 4薬剤の MIC 分布 (Table 1)

Table 1は主な β-ラクタマーゼ産生株に対する ABPC, SBTPC, CEX, CCLの MIC 分布である。これで見ると, いずれの菌種に対しても Sulbactam (SBT) の β-ラクタマーゼ阻害効果が発揮される SBTPCの MIC 分布が, ABPC 単独の MIC 分布に勝っていた。CEX, CCL の MIC 分布は Table 1 に示した通りであるが, *H. parainfluenzae* に対する CEXの MIC 分布は CCL に劣り; *B. catarrhalis* に対する CCLの MIC 分布は CEX にやや劣る傾向が認められた。

5. direct and indirect pathogenicity の研究史 (Table 2)

Table 2は国の内外における direct and indirect pathogenicity の研究史および研究

organism	No. of strains	Drug	MICs ($\mu\text{g/ml}$)			
			Range	50%	80%	90%
<u>S.aureus</u>	38	ABPC	1.56 ~ 100	12.5	50	100
		SBTPC	0.2 ~ 25	1.56	6.25	12.5
		CEX	1.56 ~ >100	3.13	12.5	>100
		CCL	0.78 ~ >100	3.13	12.5	100
C N S #1	10	ABPC	0.78 ~ 100	3.13	12.5	100
		SBTPC	0.1 ~ 12.5	3.13	6.25	12.5
		CEX	1.56 ~ 25	3.13	12.5	25
		CCL	1.56 ~ 25	3.13	12.5	25
<u>H.influenzae</u>	10	ABPC	3.13 ~ >100	25	100	100
		SBTPC	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56	1.56
		CEX	12.5 ~ >100	25	50	100
		CCL	1.56 ~ 100	6.25	25	50
<u>H.parainfluenzae</u>	10	ABPC	3.13 ~ >100	100	>100	>100
		SBTPC	1.56 ~ 6.25	1.56	1.56	3.13
		CEX	12.5 ~ >100	100	>100	>100
		CCL	3.13 ~ >100	25	100	>100
<u>B.catarrhalis</u> #2	10	ABPC	3.13 ~ >100	12.5	25	50
		SBTPC	0.05 ~ 0.39	0.2	0.2	0.2
		CEX	3.13 ~ 25	6.25	12.5	25
		CCL	3.13 ~ 100	6.25	25	50
<u>K.pneumoniae</u>	10	ABPC	25 ~ >100	100	>100	>100
		SBTPC	3.13 ~ 12.5	3.13	12.5	12.5
		CEX	6.25 ~ 12.5	6.25	12.5	12.5
		CCL	1.56 ~ 6.25	1.56	3.13	3.13
<u>A.calcoaceticus</u>	10	ABPC	3.13 ~ >100	50	100	>100
		SBTPC	1.56 ~ 6.25	3.13	3.13	6.25
		CEX	12.5 ~ >100	>100	>100	>100
		CCL	12.5 ~ >100	>100	>100	>100

* 1. coagulase-negative staphylococci

* 2. Moraxella subgenus Branhamella catarrhalis

ABPC : ampicillin

SBTPC : sultamicillin

CEX : cephalixin

CCL : cefaclor

Table 1 主な β -ラクタマーゼ産生株に対する薬剤のMIC分布

研究者	発表年	研究内容	indirect pathogenicity
Maddocks et al	1969	慢性下気道	Enterobacteriaceae <i>P.aeruginosa</i>
Burus	1974	慢性下気道	Enterobacteriaceae <i>P.aeruginosa</i>
Ellis	1980	上気道	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>K.pneumoniae</i>
Brook	1986	肺炎, 下気道, 咽頭炎, 扁桃炎, 化膿性中耳炎, など	<i>S.aureus</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>H.parainfluenzae</i> , <i>B.catarrhalis</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>Bacteroides</i> spp.
千葉ら	1989	下気道	Enterobacteriaceae (G)NF-GNR
中浜ら	1990	下気道	Enterobacteriaceae (G)NF-GNR
砂川	1990	上気道	症例報告 概念解説
西岡ら	1991	<i>B.catarrhalis</i> 細菌学的検討	概念解説

Table 2 direct and indirect pathogenicity の研究史

内容であるが、国内における研究史は浅く、
加えて対象疾患および菌種も限定されている。

III. 考 察

Maddocks が提唱した “indirect pathogenicity” の概念は、喀痰中に含まれる常在性のグラム陰性桿菌の産生するβ-ラクタマーゼが ABPC を加水分解する。この結果、*H.influenzae* などに対する ABPC の抗菌活性が低下もしくは失活することにより、間接的病原性を発揮するとしているが、Maddocks らの検討における対象常在菌は、Enterobacteriaceae と *P.aeruginosa* であった¹⁾。そして Burns が1974年に報告した対象菌種も Maddocks らと同様である²⁾。

1980年には、Ellis が上気道のβ-streptoc-

occi 感染症における *K.pneumoniae*, *Staphylococcus* spp. の産生するβ-ラクタマーゼを取り挙げている³⁾。さらに1986年における Brook の報告は肺炎、下気道感染症、咽頭炎、扁桃炎、化膿性中耳炎などにおける起炎菌と常在菌が産生するβ-ラクタマーゼを対象にしているが、そこで取り挙げているβ-ラクタマーゼ産生常在菌は *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *H.parainfluenzae*, *B.catarrhalis*, さらに *Bacteroides* spp. などである⁴⁾。そして Brook は “direct and indirect pathogenicity” の概念を提唱して、*B.catarrhalis* は “direct” と “indirect” の両方の性状をもつと述べている。

今回の検討成績、すなわち上気道感染症に

におけるβ-ラクタマーゼ産生常在菌は、*S.aureus*, *B.catarrhalis*, *H.parainfluenzae* の割合が高く、Brook の報告を支持する結果だった。しかし、私達の検討成績では、*K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* の割合は低く、代わりに CNS の割合が比較的高い。さらに *Enterobacter* spp., *A.calcoaceticus* なども検出された^{9,10)}。私達の今回の検討においては嫌気性菌は除外したが、Brook の報告にある *Bacteroides melaninogenicus* group, *Bacteroides oralis* などは上気道における優勢な常在菌なので、これらを含めると大部分の患者の上気道には、β-ラクタマーゼを産生する「常在菌」が定着していることが考えられる。

ところで今回の検討において“direct”, “indirect”の両方に登場した菌種は *S.aureus* と *H.influenzae* であるが、*S.aureus* は両者に2分していたが *H.influenzae* は8割弱が“direct”である。しかし *B.catarrhalis* においては全例が“indirect”だった。これらは今回の検討対象を急性に限ったことも考慮に入れなくてはならないが、上気道感染症における *B.catarrhalis* は、“indirect”の可能性が高いことがこれにより示唆された。

今回の検討において“indirect”として検出された菌種のベスト3は *S.aureus*, *H.parainfluenzae*, *B.catarrhalis* であるが、*S.aureus* と *H.parainfluenzae* の産生するβ-ラクタマーゼは Penicillinase (PCase) であることが知られているが、*B.catarrhalis* の産生するβ-ラクタマーゼは特異な酵素である。*B.catarrhalis* の学名は *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis* であるが¹¹⁾、Wallace らは *B.catarrhalis* の産生するβ-ラクタマーゼを *Branhamella* の Br と *Moraxella* の 0 から従来においては Ravasio type, 1908 type と呼ばれていたこれらの酵素の各々を BRO-1, BRO-2 としていて、臨床分離株の *B.catarrhalis* が産生するβ-ラクタマーゼ

は BRO-1 が9割、BRO-2 が1割であると報告している¹²⁾。そして西岡は、BRO 酵素産生量は BRO-1 の方が BRO-2 に比較して高く、ABPC の MIC はこれにより高くなるが、セフェム系薬剤の MIC も高くなるとしている⁷⁾。これらのことから、今回の検討において検出された *B.catarrhalis* の産生するβ-ラクタマーゼは、BRO-1 産生株が高い割合だったことが考えられる。

さらに今回の検討において高い割合で検出された“indirect”としての *S.aureus* は、β-ラクタマーゼ産生株であることから、これらに対する関心を持つことも大切である。増加している Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は、誘導によって産生された penicillin-binding protein 2' (PBP-2') が規定するが、PCase プラスミドは PBP-2' の誘導に必要とされていること¹³⁾、さらに PBP-2' をコードする遺伝子 *mecA* は大部分の臨床分離株が保有しており¹⁴⁾、*mecA* を保有する *S.aureus* の PBP-2' は、多くのセフェム系薬剤によって容易に誘導されるからである¹⁵⁾。これらのことから上気道感染症に対する第一次投与薬剤は、*B.catarrhalis* などが産生するβ-ラクタマーゼに対する安定性、*S.aureus* の PBP-2' の誘導が低い薬剤を選択すべきと考えられた。

以上により、上気道感染症においてはβ-ラクタマーゼを産生する常在菌が、大部分の症例において“indirect pathogenicity”を構成する因子になり得る可能性が示唆された。これらのことから上気道感染症に対する化学療法においては“direct and indirect pathogenicity”の概念が重要であるとの結論を得た。

(共同研究者；横田のぞみ，古口昌美，中根 豊，鈴木由美子，深山成美，石原理加)

文 献

- 1) Maddocks J. L., MAY R. J. : "indirect pathogenicity" of penicillinase-producing enretrobacteria in chronic bronchi infections. Lancet, i ; 793-795, 1969.
- 2) Burns M. W. : indirect pathogenicity of gram-negative bacilli in the bronchi : The valune of colistin aerosol. Brit. J. Dis. Chest, 68 ; 95-102, 1974.
- 3) Ellis C. J. : Indirect pathogenicity. J. Antimicrob Chemoth 6 ; 307-309, 1980.
- 4) Brook I. : Direct and Indirect pathogenicity of *Branhamella catarrhalis*. Drugs 31 (Supp 1.3) 97-102, 1986.
- 5) 千葉潤一, 加藤美和, 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 本宮雅吉 : 喀痰内の β -lactamase 活性に関する研究 (I). 喀痰分離株および喀痰内の β -lactamase 活性の相関と間接的病原性の意義. Chemotherapy 37 ; 1031-1039, 1989.
- 6) 中浜 力, 山田真理恵, 副島林造 : 慢性気道感染症における化学療法. 化学療法の領域 6 ; 246-255, 1990.
- 7) 西岡きよ, 丹野恭夫, 瀧島 任 : (ブロンハメラ カタラーリス) 感受性とその変動. 化学療法の領域 7 ; 688-694, 1991.
- 8) 砂川慶介 : 各領域で話題の感染症. 小児科領域. 治療 72 ; 2228-2234, 1990.
- 9) 出口浩一, 他 : 気道の常在細菌叢が産生する β -ラクタマーゼに関する検討. 第1報 上気道. Chemotherapy 39 : 961-967, 1991.
- 10) 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 9 ; 240-242, 1991.
- 11) Skerman V. B. D, et al : Approved list of bacterial names. Internat. J. System. Bacteriol 30 ; 225-420, 1980.
- 12) Wallace R. J. Jr, et al : BRO β -lactamase of *Branhamella catarrhalis* and *Moraxella* subgenus *Moraxella*, including evidence for chromosomal β -lactamase transfer by conjugation in *B.catarrhalis*, *M.nonliquefaciens* and *M.lacunata*. Antimicrob Agents Chemother 33 ; 1845-1854, 1989.
- 13) 平松啓一 : MRSA. 医学細菌学 5巻. 三輪谷敏夫監修. pp. 131-144, 菜根出版, 1990.
- 14) Ubukata K., R. Nonoguchi, M. Matsuhashi, M. Konno : Expression and inducibility in *Staphylococcus aureus* of the *mecA* gene which encodes a methicillin-resistant *S.aureus*-specific penicillin-binding protein. J. Bacteriol., 171 ; 2882-2885, 1989.
- 15) 野々口律子 : 血液培養から分離されたメチシリン耐性ブドウ球菌について. -菌の疫学的特徴と β -ラクタマーゼ系薬によるペニシリン結合蛋白-2' の誘導-. Chemotherapy 38 ; 90-101, 1990.