

# INFLUENCE OF CHEMOTHERAPY TO ORAL $\alpha$ -STREPTOCOCCI WITH INHIBITORY ACTIVITY AGAINST GROUP A $\beta$ -STREPTOCOCCI

Isao Fujimori<sup>1)</sup>, Toshihiko Yamada<sup>2)</sup>, Rei Goto<sup>1)</sup>  
Kazuhito Kikushima<sup>1)</sup>, Yoshihiko Murakami<sup>1)</sup>, Satoshi Fujikawa<sup>3)</sup>

- 1) Department of Otorhinolaryngology Yamanashi Medical College
- 2) Department of Microbiology Yamanashi Medical College
- 3) Department of Pediatrics Dokkyo Medical College

Influence of chemotherapy to oral  $\alpha$ -streptococci with inhibitory activity against group A  $\beta$ -streptococci, were evaluated in 33 cases with tonsillitis.

Antibiotics used orally were ABPC, CFI X, EM and OFLX. CLDM and CTM were administrated intravenously.

Throat swabs were taken at the several days before and just after the chemotherapy. Ten colonies of  $\alpha$ -streptococci were isolated from each sheep blood agar plate.

Inhibitory activities of oral streptococci isolated were tested by filter paper stamp method with indicator strain, group A streptococci.

Incidence of inhibitory strains among the tested oral  $\alpha$ -streptococci were about 65% and 75%, respectively. Our data suggested no significant bacteriocidal effect on inhibitory oral  $\alpha$ -streptococci by the chemotherapy with usual dosage of antibiotics.

## 抑制性 $\alpha$ -レンサ球菌に対する化学療法剤の影響

藤森 功<sup>1)</sup> 山田 俊彦<sup>2)</sup> 後藤 領<sup>1)</sup>  
菊島 一仁<sup>1)</sup> 村上 嘉彦<sup>1)</sup> 藤川 敏<sup>3)</sup>

- 1) 山梨医科大学 耳鼻咽喉科
- 2) 同 微生物
- 3) 独協医科大学 小児科

### 【はじめに】

口腔常在菌による病原菌発育抑制作用は以前より報告されている<sup>1)-2)</sup>。特に $\alpha$ -レンサ球菌によるA群 $\beta$ -レンサ球菌発育抑制作用に関して、我々は上気道感染症例で検討を重ねてきた<sup>3)-4)</sup>。これらの成績から、常在菌叢

を構成する抑制性 $\alpha$ -レンサ球菌の検出状況が感染抵抗性の指標となると我々は推測した。

今回、我々は、化学療法剤が常在菌に対してどのような影響を及ぼすのか、薬剤使用前後で細菌検査を施行し、特に抑制性 $\alpha$ -レンサ球菌の検出状況を検討した。その影響に関し

て若干の考察を加えて報告する。

【対象と方法】

対象は耳鼻咽喉科外来を受診した患者と入院患者のうち上気道以外の感染症や感染予防にて化学療法剤を投与した16歳以上の症例33例である。16歳以上としたのは以前我々が報告したが<sup>5)</sup>、抑制性 $\alpha$ -レンサ球菌の検出率は加齢にしたがって増加するため、学童以下の症例を除くことで検討するのに容易であると考えられたからである。内訳は外来症例21症例、入院症例12例で化学療法は原則として外来症例では内服薬7日間、入院症例では注射薬を疾患に応じて4日-7日間使用した。これらの患者に対して化学療法剤使用前と使用終了直後に扁桃陰窩に滅菌綿棒を挿入し、細菌検査を施行した。使用薬剤は外来症例においてはABPC, CFIX, EM, OFLXの4種類の内服薬を用い、入院症例はCTMなどの第2世代Cephem系 $\beta$ -Lactam剤やCLDMを使用した。

得られた咽頭擦過材料は5%ヒツジ血液寒天培地に塗抹し、37°Cで好氣的に分離培養を行った。分離培地上の孤立コロニーより、 $\alpha$ -

レンサ球菌を無作為に10コロニー鉤菌し、血液寒天培地上に並列に各線し、37°C、48時間培養した。 $\alpha$ -レンサ球菌のA群 $\beta$ -レンサ球菌に対する抑制作用は濾紙スタンプ法で行った。すなわち血液寒天培地で純培養した指示菌(A群 $\beta$ -レンサ球菌教室保存株, RF-b, 6-22)をheart infusion broth (Difco)に約 $10^8$ CFU/mlの濃度に調節した後、菌液を綿棒を用いて濾紙辺縁に浸透させ、純培養された血液寒天平板上の $\alpha$ -レンサ球菌に直行するようにスタンプ接種した。さらに、24時間の培養後、指示菌の発育状況を観察した。判定は $\alpha$ -レンサ球菌との交点部位における直接および拡散性の発育抑制を示した場合、抑制力を有する菌株と判定した。

なお化学療法前後における検出率の比較は $\chi^2$ 検定により行った。

【結 果】

経口化学療法剤使用前後を比較すると、薬剤の種類にかかわらず、抑制性 $\alpha$ -レンサ球菌の薬剤投与後の検出頻度には有意な減少が認められなかった。(Table 1)

また、入院症例において注射剤を投与した

対象群	指示菌	抑制性 $\alpha$ -レンサ球菌検出率※			
		化学療法剤使用前		使用後	
		RF-b	6-22	RF-b	6-22
ABPC投与例 n = 5		83.3%	72.9%	75.5%	89.8%
		N.S.		P<0.01	
EM投与例 n = 6		61.5%	61.5%	76.3%	71.2%
		P<0.05		N.S.	
OFLX投与例 n = 7		41.7%	56.3%	60.9%	72.5%
		P<0.01		P<0.05	
CFIX投与例 n = 3		73.7%	73.7%	76.7%	63.3%
		N.S.		N.S.	

※検出率 =  $\frac{\text{抑制力を有する菌株}}{\text{分離された口腔}\alpha\text{-レンサ球菌株}} \times 100$

Table 1 化学療法剤経口投与による咽頭抑制性 $\alpha$ -レンサ球菌への影響

対象群	抑制性 $\alpha$ -レンサ球菌 検出率				
	指示菌	化学療法剤使用前		使用後	
	RF-b	6-22	RF-b	6-22	
注射剤投与例					
n = 12	64.6%	66.7%	73.1%	77.3%	
CLDM, CTX etc.		N.S.		N.S.	

Table 2 化学療法剤点滴静注投与による咽頭抑制性  $\alpha$ -レンサ球菌への影響

群においても、使用前後において抑制性  $\alpha$ -レンサ球菌の検出率には有意な差は認められなかった。(Table 2)

[考 察]

A群  $\beta$ -レンサ球菌をはじめとする咽頭感染症に対する宿主の防御機構として病原菌定着因子や細菌間相互作用などの存在が推測されている。A群  $\beta$ -レンサ球菌に対する抑制作用を有する  $\alpha$ -レンサ球菌の検出状況に関しては、扁桃炎、特に扁桃摘出術適応症例の前後の比較検討を我々は行ってきた<sup>3)-5)</sup>。その結果、手術適応となる症例では、抑制性  $\alpha$ -レンサ球菌の検出率は低下しており、術後、有意に上昇することが示唆された。また、小児においては全体的に抑制性  $\alpha$ -レンサ球菌の検出率は低く、A群  $\beta$ -レンサ球菌に対する易感染性の指標となると考えられた。このように、抑制性  $\alpha$ -レンサ球菌の状況を把握することは重要と考えられたが、実際の臨床例では化学療法剤による治療を行っており、この影響を考慮する必要性があった。我々は、以前、in vitroにおいて、抑制性  $\alpha$ -レンサ球菌のABPC, CFIX, CCL, EM, OFLXの5種の薬剤感受性成績を検討した<sup>5)</sup>。その結果、EMに対しては86%であったが、その他の薬剤に対してはいずれも90%以上と高い感受性を示し、化学療法剤による抑制性  $\alpha$ -レンサ球菌の菌量低下の可能性をうかがわせた。さらに、Spruntらによると化学療法剤

の影響は2週間以上持続すると報告しており、この推察を支持するものであった<sup>6)</sup>。ところが、今回の検討においては化学療法剤使用直後の抑制性  $\alpha$ -レンサ球菌の検出状況は使用前と比較し、有意な低下は認められなかった。これは  $\alpha$ -レンサ球菌のような常在菌叢を構成している菌株が、咽頭では分裂増殖が乏しく、化学療法剤の影響を受けにくいためと推測された。さらに今回の検討結果は、扁桃摘出後の抑制性  $\alpha$ -レンサ球菌の変遷に対して、術後の化学療法剤使用の要因を除外できるものと考えられた。また、化学療法剤による治療の不成功例は咽頭常在菌叢の攪乱よりむしろ  $\beta$ -Lactamase 産生菌などの選択的増殖による投与薬剤の不活化によるものと考えられた。特にA群  $\beta$ -レンサ球菌による扁桃炎症例ではPenicillinなどの投与を行うが、同時に検出される *S.aureus*, *H.influenzae* などの  $\beta$ -lactamase 産生菌に留意すべきである。すなわち、常在細菌とされる菌種の中にも  $\beta$ -lactamase を産生する、いわゆる indirect pathogen があり<sup>7)-8)</sup>、化学療法剤の選択に際してはこれらの点を考慮する必要がある。

[ま と め]

化学療法剤を使用した16歳以上の33症例においてA群  $\beta$ -レンサ球菌に対し、抑制力を有する  $\alpha$ -レンサ球菌の検出率を検討した。抑制性  $\alpha$ -レンサ球菌は化学療法直後もその種類、投与法に関わらず検出率は減少しなかつ

た。これは、咽頭常在菌が感受性試験の成績に反し、化学療法剤の影響を受けにくいことを示唆していた。

#### [参 考 文 献]

- 1) Thompson, R, and Shibuya, M. : The inhibitory action of saliva on the diphtheria bacillus : the antibiotic effect of salivary streptococci. J. Bacteriol., 51 : 671-684, 1946.
- 2) Sanders, E. : Bacterial interference. I. Its occurrence among the respiratory tract flora and characterization of inhibition of group A streptococci by viridans streptococci. J. Infect. Dis., 120 : 698-707, 1969.
- 3) 藤森 功, 山田俊彦, 内田 實, 他 : 慢性扁桃炎における術前, 術後の細菌学的検討. 日本扁桃誌, 27 : 152-157, 1988.
- 4) 藤森 功, 山田俊彦, 内田 實, 他 : 扁桃摘出術前後における咽頭細菌叢の推移に関する細菌学的評価. 日耳鼻, 92 : 703-708, 1989.
- 5) 藤森 功, 山田俊彦 : 扁桃炎症例における抑制性 $\alpha$ -レンサ球菌の検出状況. 日耳鼻, 投稿中
- 6) Sprunt, K. and Redman, W. : Evidence suggesting importance of role of interbacterial inhibition in maintaining balance of normal flora. Annals. Int. Med., 68 : 578-590, 1968.
- 7) 山田俊彦, 横田好子, 池田文昭, 他 : Moraxella (Branhamella) catarrhalis 共存下における Streptococcus pyogenes に対する cefixime の抗菌作用. Chemotherapy, 39(7) : 643-650, 1991.
- 8) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 他 : 気道の常在菌が産生する $\beta$ -ラクタマーゼに関する検討, 第一報, 上気道. Chemotherapy, 39(10) : 961-967, 1991.

#### 質 疑 応 答

質問 杉田麟也(順天堂大浦安)

抑制性のレンサ球菌とは何を意味しているのか。バクテリオシンを産生するのは S. mitis であるか?

応答 藤森 功(山梨医科大学)

A群レンサ球菌に対する抑制力を有する $\alpha$ -レンサ球菌は以前, API strep. にて菌種同定をしており, S. salivarius, S. sanguis, S. mitis などが推測された。