

## 【総説】

## 化学療法学会 あすへの提言

## —第3部 耐性化した細菌感染症に直面する課題—

紺野 昌俊

帝京大学名誉教授\*

(平成28年12月16日受付・平成29年1月26日受理)

本邦において、現在市中で発症する気道感染症の三大原因菌 (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* および *Mycoplasma pneumoniae*) の80%は $\beta$ -lactam系薬やmacrolide系薬にかかわる耐性遺伝子あるいは遺伝子変異をもつ菌に変化している。これら耐性菌による感染症は、乳幼児における抗体産生能の推移と大きく関連している。しかし、これら耐性菌に確実に有効性を示す新たな経口用抗菌薬の開発には先が見えてこない。のみならず、そのことに対する関係者の危機感も希薄である。

わが国におけるpenicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) および $\beta$ -lactamase nonproducing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) の増加傾向は、経口cephem系薬が繁用されてきたことに起因する。経口cephem系薬は、細胞分裂をmediateするpenicillin-binding proteins (PBP) の機能を選択的に阻害して、その標的となる細胞壁にダメージを与えて、さらに溶菌するまでの時間をも与え、標的とするPBPをcodeする*pbp2x*あるいは*ftsI*遺伝子に変異を与える。加えてPRSPもまたその多くがmacrolide系薬にかかわる薬剤耐性遺伝子をも保持している。その理由は、*S. pneumoniae* においては形質転換やtransductionが生じやすい菌であることに起因する。

PRSPおよびBLNARによる髄膜炎は結合型ワクチンの定期接種によって激減した。しかし、*S. pneumoniae* においてはワクチンに含まれない莢膜型のPRSPが出現している。Nontypeable *H. influenzae* (NTHi) のBLNARによる急性中耳炎は依然続いている。また、再発性中耳炎の発症頻度にも変わりはない。

Macrolide耐性マイコプラズマ(MRMP)による肺炎大流行の原因はmacrolide系薬を投与しても排菌が持続され、市中に拡散したことに尽きる。Tosufloxacinを推奨するむきもあるが、解熱しても排菌は持続している。残るはtetracycline系薬の投与をいかに短縮して排菌を抑制し、菌芽形成に及ぶ障害を最小限に抑える治療法を考えることにある。

いずれにしても、市中型急性気道感染症にかかわるガイドラインは、従来のempiric therapyに類する抗菌薬の適正投与を厳格に糺す必要がある。また、感染症関連の学会は共同して、新たな抗感染薬開発の手掛かりとなる研究を、医学を超えて広く薬学・化学・理学・農学・獣医学など各領域の研究室に積極的に呼びかける手立てを講じなければならない。それが、学会が担う社会的責務である。

**Key words:** methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*,  $\beta$ -lactamase negative resistant *Haemophilus influenzae*, macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*, vaccination

## 第3部 耐性化した細菌感染症に直面する課題 目次

I. 今後の肺炎球菌感染症を考える	689
1. 薬剤耐性 <i>Streptococcus pneumoniae</i> の始まり	689
2. 本邦における薬剤耐性 <i>S. pneumoniae</i> の「成りあい」	690
3. ペニシリン耐性 <i>S. pneumoniae</i> (PRSP) の出現に伴う混乱	691
4. PBPの変異と薬剤感受性との関連	692
5. Macrolide耐性 <i>S. pneumoniae</i> にかかわる本邦の動静	694

6. <i>S. pneumoniae</i> 感染症に対する切り札と成りえるものは？	697
II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える	698
1. Hib ワクチンの施行がもたらしたもの	698
2. 細菌性髄膜炎にかかわる empiric therapy と予後	699
3. 抗菌薬の髄液内移行にかかわる薬動力学	700
4. 抗菌薬の髄液内移行濃度と抗菌活性	701
5. Nontypeable <i>H. influenzae</i> の耐性化	703
6. AAP ガイドラインと cost-effectiveness	705
7. AAP ガイドラインのその後の動向	707
8. AOM に対する抗菌薬療法の再検討とワクチンの開発について	708
9. AOM や小児急性気道感染症に対するワクチン以外の抗感染療法は？	713
III. 今後の肺炎マイコプラズマ感染症を考える	715
1. マイコプラズマ肺炎と抗菌薬療法の原点を探る	715
2. マイコプラズマ肺炎に対する抗菌薬療法が与えた錯誤	717
3. 肺炎マイコプラズマ感染症とワクチン	721
IV. 今後の日本化療学会が担うべき抗感染薬	723
文献	725

【第1部は65巻3号(5月発行), 第2部は65巻4号(7月発行)に掲載】

## I. 今後の肺炎球菌感染症を考える

### 1. 薬剤耐性 *Streptococcus pneumoniae* の始まり

Sulfa 剤 (SA) に耐性を示す *Streptococcus pneumoniae* は 1941 年に感染性心内膜炎の患者から検出された報告<sup>1)</sup> に始まる。次いで, SA 耐性 *S. pneumoniae* の集団発生<sup>2)</sup> が報ぜられたのは 1946 年である。米国の軍隊で A 群溶連菌感染症の集団発生防止を目的として SA が集団的に投与されていたことによるものである。しかし, 同時に SA 耐性 A 群溶連菌も検出された。一方, penicillin (PC) に軽度耐性を示す *S. pneumoniae* は南アフリカにおいて化膿性髄膜炎などの重症感染症から検出され, 1977 年に Appelbaum らによって報告<sup>3)</sup> されている。南アフリカは鉱山で働く貧しい黒人を多く抱えていたこともあって, *S. pneumoniae* が発見された当時から同菌に対する報告が続けられていた国である。ただし, 南アフリカで PC がどのように使用されていたのかは定かではない。しかし, PC が臨床に導入されてから 35 年を経たところで耐性菌が初めて検出されたことは, 欧米の事情と異なることである。当時は欧米においても tetracycline (TC) 耐性の *S. pneumoniae* は多く検出されていたが, なぜ *S. pneumoniae* においては PC 耐性が長く出現しなかったのか, その理由は問われるが, *S. pneumoniae* には penicillinase のような酵素を産生する機能をもち合わせていなかったこととともに, *S. pneumoniae* はきわめて低濃度の PC によってもただちに死滅され, PC に耐性を示す変異株が出現するほどの超低濃度の PC に長期間晒される機会がきわめて少なかったことに由来すると考えられる。

欧米において *S. pneumoniae* に対する PC 耐性菌が 1979 年頃までに遡って論ぜられ始めた理由は, 1980 年代の後

半に入ってから, 南アフリカ<sup>4)</sup> やスペイン<sup>5)</sup> あるいは米国<sup>6)</sup> において発表され始めたことによるもので, いずれも PC 耐性 *S. pneumoniae* の検出率が 5~10% に増加しつつあるとする報告である。そのなかでハンガリーでは PC 耐性 *S. pneumoniae* の検出率がすでに 30~40% に達しているとする報告<sup>7)</sup> が注目される。当時, その成因についても論議されたが, 大方の見解<sup>8)</sup> はハンガリーでは PC 系薬剤が他の欧州諸国に比して無制限に使用されていたことに起因するのであろうと集約されていた。しかし, PC 耐性 *S. pneumoniae* の莢膜血清型の大半が 19A で, そのほとんどが macrolide 系薬にも耐性を示していたことを留意すべきであった。なぜ PC 耐性 *S. pneumoniae* は macrolide 系薬に同時耐性を示すのか, その成因については後述するが, いずれにしても PC が繁用されていた地域であれば *S. pneumoniae* に耐性菌が出現することになることはありえるということであった。

その間, 本邦における *S. pneumoniae* の検出状況はどうであったのであろうか。本邦で *S. pneumoniae* にかかわる PC 耐性菌 (PRSP) の検出状況が調べられたのは, 1993 年に筆者らが全国の主要病院の細菌検査室に呼び掛けて「ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* 研究会」を立ち上げ, 重症感染症から検出される *S. pneumoniae* について疫学調査<sup>9)</sup> が行われたのが初めてである。即ち, 米国の小児科学会 (AAP) が CDC と共同でペニシリン耐性 *S. pneumoniae* の蔓延に警告を發し, 小児の急性中耳炎 (acute otitis media; AOM) を含む急性上気道感染症にかかわる抗菌薬の使用に厳しい制限を加えるガイドライン (以下 AAP ガイドラインと略す) が発表<sup>10-15)</sup> された 1998 年に先立つ 5 年前のことで画期的なことであった。

本邦の「ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* 研究会」から発表された PRSP の検出状況は、1993 年から 1996 年間にわたる 4,255 株の *S. pneumoniae* の集計成績では、すでに PRSP は約 40% に達していた。もちろん、*S. pneumoniae* が保有する penicillin-binding protein (PBP) の変異状況についても調べられ、変異の状況から PRSP は gPISP, gPRSP に分類され、PC を含む主な  $\beta$ -lactam 薬に対する感受性の相違も示されていた。のみならず、これらの gPISP, gPRSP と macrolide 系薬、quinolone 系薬、TC 系薬および vancomycin との感受性との関連についても調べていた。しかしながら、これらの報告はプライベートな研究会からの発信であったこともあって、感染症関連学会における反応は鈍いものであった。このこともまた、本邦の感染症関連学会における海外の耐性菌の動向に対する意識は希薄であることを裏付けられるものであった。その間に、世界各国においては AAP の発表の刺激を受けて、PRSP にかかわるガイドラインが作成され始めていた。

顧みれば、本邦における *S. pneumoniae* の疫学調査にかかわる研究報告はきわめて少ない。ましてや同一研究施設について限って経年的に調査をした報告は限られている。1974 年から翌年の冬期に掛けて生方<sup>16)</sup>は小児の急性気道感染症 507 例 (対照群 124 例を含む) を対象に咽頭拭い液からの *S. pneumoniae* の検出状況を調べ、発熱 (+) の症例からは 25.8%, 発熱 (-) の症例からは 6.6%, 対照群 (健康児) からは 5.6% に検出されたと報告していることと、同研究施設がさらに 1976 年から 1978 年に掛けて同様な調査<sup>17)</sup>を再度実施している 2 報告にすぎない。再度の調査を実施した理由は、1970 年の初頭において経口用 cephem 系薬として cephalexin (CEX) が開発され、急速且つ広範に使用され始めたことによるものであった。

**2. 本邦における薬剤耐性 *S. pneumoniae* の「成りあい」**  
「成りあい」とは広辞苑によれば「成るがままにする」ことを意味する。つまり、本邦における耐性菌の出現状況を知れば知るほど、ヒトにかかわる細菌は正に本邦の医療情勢の変遷のままに「成るがまま」に耐性化してきたというのが実感である。

Fig. 1 の上段に前述した 1974 年から 1975 年の間に検出された *S. pneumoniae* (100 株) の penicillin G (PCG) と cefazolin (CEZ) および erythromycin (EM) に対する MIC<sup>16)</sup> の分布図を示した。3 薬剤ともに狭い薬剤濃度の間に正規に近い分布を示しているのが特徴である。ただし、右側に図示した EM においては、僅か 3 株が 100  $\mu$ g/mL 以上の MIC を示す菌であった。*S. pneumoniae* の macrolide 系薬耐性については項を改めて記すが、この 3 株は他の macrolide 系薬にも 100  $\mu$ g/mL 以上の MIC を示していた。また、この図には図示しなかったが、TC

系薬や CP 系薬に対する感受性分布も調べられているが、いずれも感性側にある菌株は約 30% で、耐性側にある菌株は 70% と明らかな 2 峰性分布を示していた。

中段に前述した 1976 年から 1978 年に掛けて検出された *S. pneumoniae* (76 株) の PCG と ampicillin (ABPC) および cephalexin (CEX) に対する MIC 分布<sup>17)</sup>を図示した。CEZ に代わって CEX の MIC を図示したのは、前述したように CEX が広く臨床で使用され始めたからである。PCG の MIC 分布は上段のそれに比して 0.1  $\mu$ g/mL に小さな peak を有する 2 峰性を示していた。ABPC もまた 0.2  $\mu$ g/mL に肩を有する分布を示していた。CEX は 1.56  $\mu$ g/mL に小さな肩が認められるが、6.25  $\mu$ g/mL に peak を有する分布を示していた。その他に 25  $\mu$ g/mL にも 2 株があることも示されていた。右側に示す EM に対する MIC 分布は 0.025  $\mu$ g/mL に peak とする集団と 0.78 ~ 12.5  $\mu$ g/mL に分散する中等度耐性とも言うべき集団と 100  $\mu$ g/mL 以上の MIC を示す集団の 3 分に示されていた。いずれにしても僅か 1~3 年間ほどの間に *S. pneumoniae* には  $\beta$ -lactam 系薬のみならず、macrolide 系薬に対してもきわめて激しい変異が生じていることが示されている。

下段に「ペニシリン耐性肺炎球菌研究会」に続いて 1997 年から 2000 年に掛けて開催された「肺炎球菌等による市中感染症研究会」(代表世話人 紺野昌俊)において、1998 年の 1 年間に収集された *S. pneumoniae* (2,034 株) の PCG, ABPC, cefaclor (CCL) および EM に対する MIC 分布について、生方<sup>18,19)</sup>によって発表された成績を示した。中段に図示した CEX に代わって CCL の MIC 分布を図示した理由は、当時 CEX に代わって CCL が繁用されていたからである。PCG, ABPC および CCL の 3 剤はともに明らかに 2 峰性の分布を示している。PCG と ABPC ではともに 0.5  $\mu$ g/macrolide 以上の MIC を示す耐性菌の分布が目立ち、CCL でも 32  $\mu$ g/mL 以上の MIC を示す高度耐性菌の出現が目立つ分布となっている。

いずれにしても、経口 PC 系薬が臨床に導入された 1970 代以降 20 年を経ても PC 耐性菌の出現は認められなかった *S. pneumoniae* において、cephem 系薬が臨床に導入された 1980 年代以降 1990 年代までの 10 年の期間において、PC 系薬剤のみならず cephem 系薬にも耐性を示す *S. pneumoniae* が急速に出現してきたことは明らかである。その誘因には PC 系薬剤に代わって経口 cephem 系薬が広く繁用されてきた本邦特有の医療システムが介在することは明らかである。その点、欧米諸国で出現してきた PC 耐性 *S. pneumoniae* とは大きく異なる点である。それとともに EM に対する MIC 分布も中等度耐性群と高度耐性群の 3 群に分かれてきたこともまた明らかである。このような本邦の医療体制が善であったのか、悪であったのか、そのことは化学療法に関心を有する研

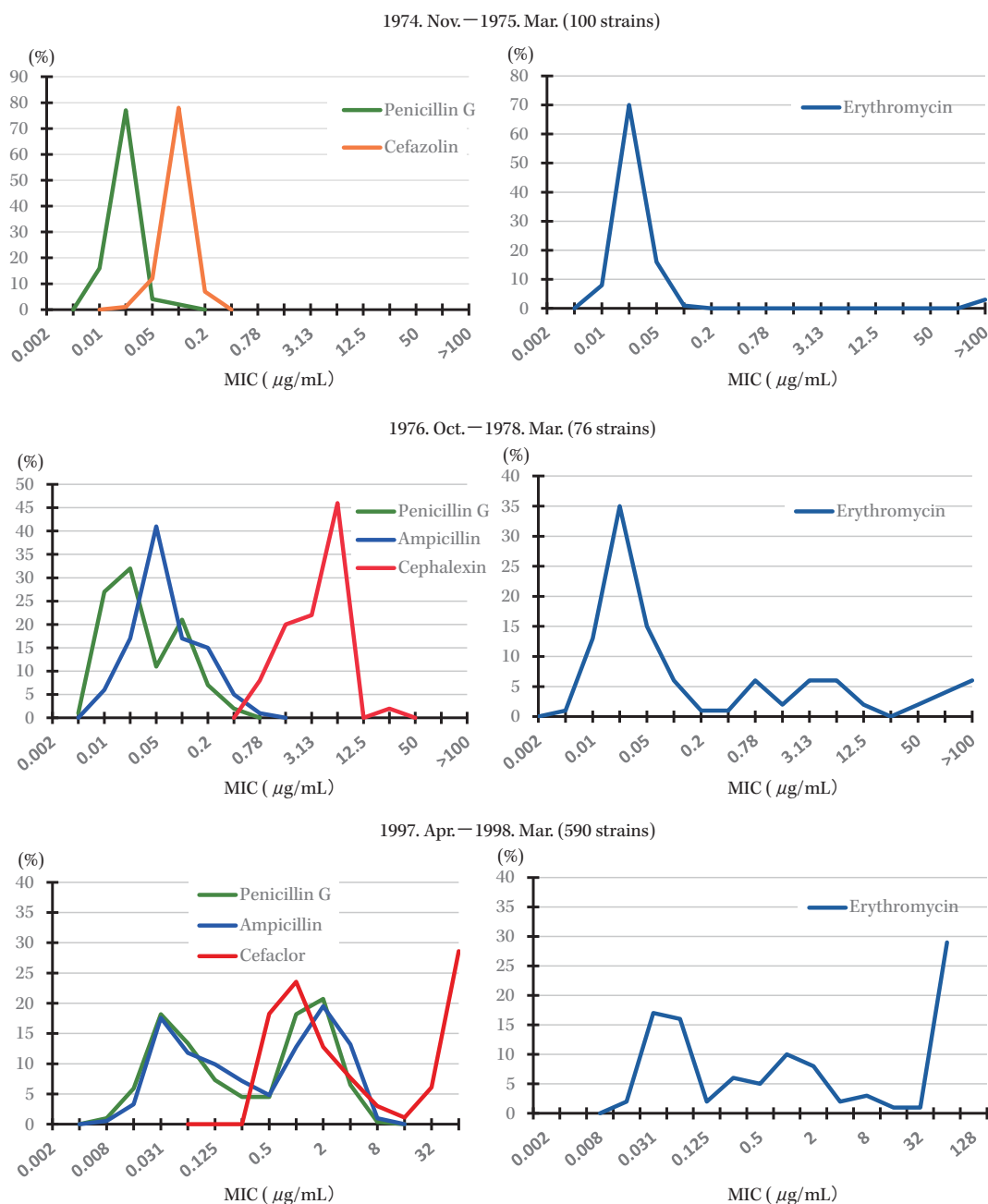


Fig. 1. Sensitivity distribution to cephems and macrolides against *Streptococcus pneumoniae*.

(This figure combines data from the following reports: Ubukata K, et al: Jpn J Pediatr. 1975; 28: 1992-97, Yanase Y, et al: Jpn J Pediatr. 1978; 31: 59-65, Ubukata K: Susceptibility to Susceptibility to various antibacterial drugs. Revise Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Ed Konno M, Ubukata K. Kyouwa Kikaku, Tokyo. 1997; pp 41-50).

研究者や臨床医のみではなく、製薬企業も行政もまた抜本的に考え直さなければならないことである。さらにこの医療体制の変遷によって生じた事態を、本邦の国民によく理解できるようにしていただくことが必要で、その理解が得られない限り、本邦の健康保険という医療体制には改善は望めない。

### 3. ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (PRSP) の出現に伴う混乱

PRSP の出現に伴い、その対応に最も混乱した疾患は小児急性中耳炎と細菌性髄膜炎である。急性中耳炎に経口 cephem 系薬を投与しても改善されず、AAP ガイドライン<sup>11)</sup>にある amoxicillin (AMPC) の大量投与に切り替えて、初めて改善されることに気付いた本邦耳鼻咽喉科医も多かったはずである。しかし、経口 cephem 系薬を

empiric therapy として投与する慣習から抜けられないでいた医師も少なくなかったはずである。Empiric therapy がもたらした弊害である。しかし、そこには gPISP (penicillin-intermediate *S. pneumoniae*) あるいは gPRSP (penicillin-resistant *S. pneumoniae*) と称せられる *S. pneumoniae* や、第1部で記した  $\beta$ -lactamase ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) が示す生物学的検査法に依存する薬剤感受性測定法の曖昧さも介在していた(第1部 II. 概説 1. 日本化療学会を取り巻く環境, 3. 日本化療学会が担う第2の課題 参照)。

当時の PRSP の大半は gPISP で、経口 cephem 系薬に対する MIC は同薬がヒトに投与した際の血中濃度とほぼ同等か僅かに上回る値である。つまり、中検細菌研究室で実施される微量液体希釈法による感受性測定では gPISP を判別し難い問題があった。微量液体希釈法による薬剤感受性測定法には、使用されている培地の性状のみならず、培養条件や接種菌量によっても左右される弱点がある。ことに培養後短時間で自己融解する *S. pneumoniae* や、培地の栄養性が厳しい *H. influenzae* については、測定される MIC は試験管で1~2本感受性側にシフトする問題は避けられない。したがって、その感受性測定結果を受けて小児の急性中耳炎に抗菌薬を投与していた耳鼻咽喉科の医師達には戸惑いが生じたことも少なくない。それが難治の原因となった。

細菌性髄膜炎においてはさらなる混乱が生じた。*S. pneumoniae* や *H. influenzae* による細菌性髄膜炎は乳幼児に多発する重症感染症である。ことに *S. pneumoniae* による髄膜炎は高齢者においても多発している。その実情は Ubukata<sup>20)</sup>によって Emerging Infectious Disease に発表されているが、問題はそれらの症例に empiric therapy として静注用 cephem 系薬を投与されていたところにある。米国の Tunkel ら<sup>21)</sup>および Brouwer ら<sup>22)</sup>による細菌性髄膜炎にかかわるガイドライン(以下 髄膜炎ガイドラインと略す)によれば、細菌性髄膜炎の疑いがあれば、真っ先に empiric therapy として最も適する抗菌薬を投与して、その30分以内に髄膜検査を実施することと記されている。本邦の JAID/JSC 感染症治療ガイドライン<sup>27)</sup>にも同様な記述はあるが、最も適する抗菌薬としては数種の抗菌薬が並列的に記載されているのみで、いかなる際にどの抗菌薬が投与されるべきか明瞭な記述はされていない。

肺炎球菌性髄膜炎に対する抗菌薬の投与方法については、インフルエンザ性髄膜炎とも共通する問題があるので、その詳細は後述の「II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 2. 細菌性髄膜炎にかかわる empiric therapy と予後」の章を参照されたいが、細菌性髄膜炎の治療にかかわる鉄則はいち早く起炎菌を確認して、その起炎菌に最も適合する抗菌薬を投与することにある。そのためには迅速に髄液を採取してグラム染色によって

起炎菌を推定することが必須である。しかし、確定するには髄液の培養は必要で、起炎菌の MIC を知るためには最低2日間以上の期日を必要とする。したがって、当初に empiric therapy として投与された抗菌薬を最も適合する抗菌薬の投与に切り替えられるには、最低2日間を要することになる。しかも、得られた起炎菌の MIC もまた微量液体希釈法では耐性と感性の境界に微妙な相違が介在する。ことに本邦では CLSI が定める感性(S)、中間(I)、耐性(R)の判定基準をそのまま採用している施設が多く、一般感染症に設定されている(S)、(I)、(R)が慣習的に踏襲されていることもあって、細菌性髄膜炎に設定されている(S)、(I)、(R)を失念し、それが医療過誤に繋がる事例に遭遇する機会も決して少なくない。

その意味では Hamano-Hasegawa ら<sup>24)</sup>によって報告された PCR では、微量の髄液で4時間のうちに起炎菌のみならず、薬剤耐性の有無もまた判定できるはずである。この検査法が臨床検査として認められていないことはきわめて残念である。日本化学療法学会(以下 日本化療学会と略す)は毎年製薬企業から高額な寄付金を募って基金として、臨床分離菌の感受性サーベイランスを行っている。しかし、その基金の扱いについては本邦の医療制度から適応を受けていない検査法が即時に活用できるように学会の事業として活用するほうがベターではないかと、筆者は本学会の総会のたびに提案している。しかし、未だに受け入れられていない。現在三学会共同事業として行っている臨床分離菌の感受性サーベイランスもまた、嘗て筆者が提案したものである。しかし、その片側では本来はこのようなサーベイランスは国が責任をもって行うべき事業であるとも主張してきた。未だ十分とは言えないが、IDWR や JANIS が定期的に刊行されるようになってきた現状においては、本学会があえて全国の細菌検査室から細菌を収集してサーベイランスを継続して行う役目は終了したのではなからうか。

#### 4. PBP の変異と薬剤感受性との関連

抗菌薬の中枢神経系への移行にみられるコンパートメントの特異性は、インフルエンザ菌性髄膜炎にも共通することであるから、後述する、「II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 4. 抗菌薬の髄液内移行濃度と抗菌活性」の項において詳述する。ここでは細菌性髄膜炎を含む重症感染症に起炎菌として高い *S. pneumoniae* と *H. influenzae* にみられる PBP 変異株と MIC との関係について述べておきたい。Table 1 に生方<sup>25, 26)</sup>によって調べられた主だった  $\beta$ -lactam 系薬に対して両細菌の PBP 変異株が示す MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> を示した。つまり、本来は重症感染症から検出された *S. pneumoniae* と *H. influenzae* の PBP の変異を早急に知ることができれば、従来からある empiric therapy に代わって投与すべき抗菌薬の選択は容易になるはずである。いずれにしても、前述した

Table 1. MIC distribution and resistance genes identified by PCR in *S. pneumoniae* and *H. influenzae*

Antibacterial drug	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>a)</sup>			<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>b)</sup>		
	Resistance class	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		Resistance class	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	
		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Ampicillin	gPSSP	0.031	0.063	gBLNAS	0.25	0.5
	gPISP ( <i>pbp2x</i> )	0.125	0.125	gBLPAR	8	16
	gPISP ( <i>pbp2b</i> )	0.125	0.25	gLow-BLNAR	1	2
	gPISP ( <i>pbp2x + 2b</i> )	0.25	0.5	gBLNAR	2	4
	gPISP ( <i>pbp1a + 2x</i> )	0.25	0.5	gBLPACR-I	6	32
	gPRSP ( <i>pbp1a + 2x + 2b</i> )	2	4	gBLPACR-II	32	64
Cefotaxime	gPSSP	0.016	0.063	gBLNAS	0.016	0.031
	gPISP ( <i>pbp2x</i> )	0.25	0.25	gBLPAR	0.016	0.031
	gPISP ( <i>pbp2b</i> )	0.031	0.063	gLow-BLNAR	0.063	0.125
	gPISP ( <i>pbp2x + 2b</i> )	0.125	0.25	gBLNAR	0.5	1
	gPISP ( <i>pbp1a + 2x</i> )	1	2	gBLPACR-I	0.063	0.125
	gPRSP ( <i>pbp1a + 2x + 2b</i> )	1	1	gBLPACR-II	0.5	1
Ceftriaxone	gPSSP	0.016	0.063	gBLNAS	0.004	0.008
	gPISP ( <i>pbp2x</i> )	0.125	0.25	gBLPAR	0.004	0.008
	gPISP ( <i>pbp2b</i> )	0.031	0.063	gLow-BLNAR	0.016	0.031
	gPISP ( <i>pbp2x + 2b</i> )	0.25	0.25	gBLNAR	0.125	0.25
	gPISP ( <i>pbp1a + 2x</i> )	1	1	gBLPACR-I	0.016	0.031
	gPRSP ( <i>pbp1a + 2x + 2b</i> )	1	1	gBLPACR-II	0.125	0.25
Panipenem	gPSSP	0.004	0.004	gBLNAS	0.25	1
	gPISP ( <i>pbp2x</i> )	0.004	0.008	gBLPAR	0.125	1
	gPISP ( <i>pbp2b</i> )	0.008	0.016	gLow-BLNAR	1	2
	gPISP ( <i>pbp2x + 2b</i> )	0.008	0.016	gBLNAR	1	2
	gPISP ( <i>pbp1a + 2x</i> )	0.008	0.016	gBLPACR-I	1	2
	gPRSP ( <i>pbp1a + 2x + 2b</i> )	0.063	0.125	gBLPACR-II	1	2
Meropenem	gPSSP	0.016	0.016	gBLNAS	0.063	0.063
	gPISP ( <i>pbp2x</i> )	0.016	0.031	gBLPAR	0.063	0.063
	gPISP ( <i>pbp2b</i> )	0.031	0.063	gLow-BLNAR	0.125	0.25
	gPISP ( <i>pbp2x + 2b</i> )	0.031	0.125	gBLNAR	0.25	0.5
	gPISP ( <i>pbp1a + 2x</i> )	0.063	0.125	gBLPACR-I	0.25	0.25
	gPRSP ( <i>pbp1a + 2x + 2b</i> )	0.5	0.5	gBLPACR-II	0.25	0.25

a, 219 strains isolated from meningitis; b, 395 strains isolated from meningitis.

g, genotype; PCG, penicillin G; gPSSP, PCG-susceptible *S. pneumoniae* with three normal PBP; gPISP (*pbp2x*), PCG-intermediately-resistant *S. pneumoniae* with an abnormal PBP2X; gPISP (*pbp2b*), PCG-intermediately-resistant *S. pneumoniae* with an abnormal PBP2B; gPISP (*pbp2x + 2b*), PCG-intermediately-resistant *S. pneumoniae* with abnormal PBP2X and PBP2B; gPISP (*pbp1a + 2x*), PCG-intermediately-resistant *S. pneumoniae* with abnormal *pbp1a* and *pbp2x*; gPRSP, PCG-resistant *S. pneumoniae* with abnormal PBP1A, PBP2X and PBP2B.

gBLNAS,  $\beta$ -lactamase-nonproducing ampicillin (AMP) susceptible *H. influenzae*; BLPAR, TEM-1  $\beta$ -lactamase-producing AMP-resistant *H. influenzae*; gLow-BLNAR,  $\beta$ -lactamase-nonproducing, low-level AMP-resistant *H. influenzae* with substitution of Asn526Lys or Arg517His; gBLNAR,  $\beta$ -lactamase-nonproducing AMP-resistant *H. influenzae* with two or three substitution, Asn526Lys or Arg517His, as well as Ser385Thr; gBLPACR-I, gLow-BLNAR with producing TEM-1  $\beta$ -lactamase; gBLPACR-II, gBLNAR with producing TEM-1  $\beta$ -lactamase.

(This figure combines data from the following reports: Ubukata K, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 1488-1494, Hasegawa K, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 1509-1514)

Hamano-HasegawaらによるPCRによる検査法は重症感染症の際には必要な検査法となるはずである。ただし、細菌性髄膜炎においては、抗菌薬が髄液内に到達する濃度のみならず、短時間内に髄腔内にある細菌を短時間で殺菌可能かという問題も内在する。殺菌力は通常MBCとして表現されるが、その短時間殺菌力はそれぞれの抗菌薬が各細菌の細胞壁合成に関与する各PBPのいずれかを優先的に阻害するかによって左右される。その詳細が未解決のままに今日にいたっているところに大きな問

題がある。

本邦のJAID/JSC感染症治療ガイドライン<sup>27)</sup>はTunkelらの髄膜炎ガイドライン<sup>21)</sup>に準じて抗菌薬の投与量や投与期間を記載しているが、Brouwerら<sup>22)</sup>が記しているPRSPやBLNARに起因する細菌性髄膜炎に対するspecial antimicrobial therapyについては記していない。Brouwerら<sup>22)</sup>が記したspecial antimicrobial therapyについては、後述する「II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 4. 抗菌薬の髄液内移行濃度と抗菌活性」の

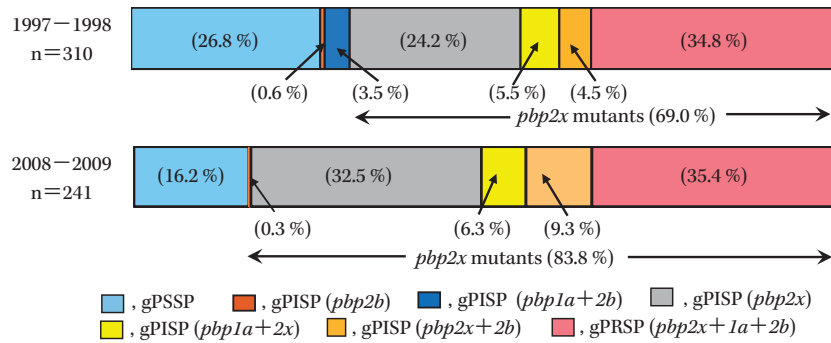


Fig. 2. An overview of the current situation of the PBP gene mutations for *Streptococcus pneumoniae* detected in Japan.

PCG, penicillin G; gPSSP, genotypic PCG-susceptible *S. pneumoniae*; gPISP, genotypic PCG-intermediate *S. pneumoniae*; gPRSP, genotypic PCG-resistant *S. pneumoniae*.

(This figure combines data from the following reports: Ubukata K, et al: J Infect Chemother. 1997; 3: 190-97, Morozumi M, et al: J Infect Chemother. 2013; 19: 432-40)

項で改めて記すが、本邦の細菌性髄膜炎から検出される *S. pneumoniae* が保有する薬剤耐性遺伝子の変異状況は欧米のそれとは異なっている。のみならず、BLNAR にいたってはさらなる相違がある。本来は日本化療学会はその名のとおり、事業として全国の細菌性髄膜炎の症例を定時的に集約して、本邦における細菌性髄膜炎における適正な治療法を検討して発表をすべきことではなかろうか。その作業は JAID/JSC 感染症治療ガイドラインに記載する事業に優先すべきことである。

参考までに本邦で分離された *S. pneumoniae* の薬剤耐性遺伝子の保有状況の年次的変動を Ubukata ら<sup>28, 29)</sup> の発表成績より作成して Fig. 2 に図示した。即ち、1997~1998 年当時に髄膜炎を含む重症感染症から検出された *S. pneumoniae* (310 株) の 69.0% は *pbp2x* 変異株であったのに対し、2008~2009 年に小児の肺炎から分離された菌株 (241 株) では 83.8% に増加している。PBP2X は cephem 系薬が特異的に親和性<sup>30)</sup> を有する PBP である。そのことを勘案すれば、PBP2X を cord する *pbp2x* に変異が生ずるのは当然の理である。つまり、*pbp2x* 変異株の増大には、本邦では依然として経口 cephem 系薬が繁用されていることを反映するものである。

*Pbp2x* に変異を有する *S. pneumoniae* は genotype を略して gPISP (*pbp2x*) と称される。参考までに記すが、PC 系薬が主として親和性<sup>31)</sup> を有する PBP は PBP1A, PBP2A あるいは PBP2B である。したがって *pbp1a* あるいは *pbp2b* に変異が生じた *S. pneumoniae* は PC 系薬に軽度耐性を示すが、cephem 系薬に対する MIC には著明な変動が示されない。これらの *S. pneumoniae* は gPISP (*pbp1a*) あるいは gPISP (*pbp2b*) と称される。*pbp2x* 変異に *pbp1a* あるいは *pbp2b* の変異が加われば、cephem 系薬のみならず PC 系薬にも明らかな耐性<sup>28)</sup> を示すようになる。これらの耐性菌は gPRSP と称される。本邦では

PRSP の出現率は減少しつつあるとの説が学会等で報告されている。それは生物学的測定法に基づく MIC に基づくもので、大きな誤解を招くことになる。PRSP に減少傾向があるのは、本邦の臨床の現場においては未だに cephem 系薬が一辺倒に使用されているが、PC 系薬がほとんど使用されなくなってきたことに起因する。その結果臨床で検出される *S. pneumoniae* の MIC は PC 系薬に (S) と (I) とも区別がし難い gPISP (*pbp2x*) が dominant となり、逆に gPISP (*pbp1a*) あるいは gPISP (*pbp2b*) である菌株が減少してきているからにはほかならない。欧米で PC 系薬の使用頻度が遥かに高い<sup>21)</sup> ことと大きく異なっている所以である。本邦と欧米での抗菌薬の使用状況をよく理解せずに、欧米の髄膜炎ガイドラインをひたすらに追従するのは大きな誤りがある。

##### 5. Macrolide 耐性 *S. pneumoniae* にかかわる本邦の動静

*S. pneumoniae* が  $\beta$ -lactam 系薬と macrolide 系薬に同時に耐性を有する DRSP は世界的にも増加しつつあるのは確かである。しかしながら、本邦においては DRSP の増加傾向を脅威として認識している医療関係者は MRSA に対する認識より遥かに低い。そのことが欧米諸国に比して遥かに異なるところである。本来は、MRSA に対する認識より DRSP に対する認識を高めることのほうが遥かに重要である。そのためには、本邦においては DRSP の出現にいたる「成りあい」を全国民にも広く知っていただくことが重要である。多少長文となるが、以下にその経過を記述する。

Macrolide 系薬に対する耐性因子の特徴は後述するが、ほとんどすべてのグラム陽性菌において共通していることである。それは細胞壁を有しない *Mycoplasma pneumoniae* においても共通している。後述するグラム陽性菌に共通して macrolide 系薬に耐性を示す細菌が初め

て見出されたのは、EMが臨床に導入されて5年後のことで1956年に*S. aureus*に対するEM耐性菌が、フランス<sup>32)</sup>、米国<sup>33)</sup>および英国<sup>34)</sup>において同時に検出されたことに始まる。このEM耐性菌はlincomycinのみならずstreptogramin B-typeにも交叉耐性を示すことにあった(以下MLsRと略す)。参考までに記すがMLsRは*Enterococcus* spp.(1972年)<sup>35)</sup>、*Clostridium* spp.(1973年)<sup>36)</sup>、*Streptococcus* spp.(1974年)<sup>37)</sup>、*Bacteroides* spp.(1976年)<sup>38)</sup>、*Corynebacterium diphtheriae* (1979年)<sup>39)</sup>、*M. pneumoniae* (1986年)<sup>40)</sup>および*Campylobacter* spp.(1986年)<sup>41)</sup>など、他のグラム陽性菌に及んでいたことである。このことがEM耐性菌にかかわる第1点である。

MLsRは当初、突然変異<sup>34)</sup>による耐性菌として捉えられていたが、1964年にいたってWeaverら<sup>42)</sup>は*S. aureus*に対する感受性を、EM含有ディスクを用いた培地上で観察した際に、EMのsubinhibitory濃度(0.001~0.1 μg/mL)において阻止円が短縮する現象があることを見出し、MLsRの成因は“inducible resistance”にあると発表した。また、inducible resistanceの*S. aureus*をEM 0.1 μg/mL含有培地上で1時間触れさせると、たちまちのうちに100 μg/mL以上のMICを示す高度耐性菌となるが、spiramycinやcarbomycinには高度耐性にいたらないとも報告している。これがEM耐性菌にかかわる第2点である。

1971年Laiら<sup>43)</sup>はinducible resistanceの*S. aureus*のsuspensionに適度のEMを添加して高速遠沈でrRNAとして層別したところ、23S rRNAにおいてEMが消費されてN6-dimethyladenineに生成されていると発表した。即ち、methylaseによってEMは不活化されることが判明されたことになる。これがEM耐性菌にかかわる第3点である。

1979年Weisblumら<sup>44)</sup>は*S. sanguis*のEM耐性因子はplasmids(pAM77)に組み込まれ、同属の*S. pyogenes*や*S. pneumoniae*においても組み込まれていると発表し、その薬剤耐性遺伝子をermAMと称した。これがEM耐性菌にかかわる第4点である。

1986年Courvalinら<sup>45)</sup>は*S. pneumoniae*の23S rRNAに含まれているEM耐性遺伝子はplasmidsではなくtransposon(Tn1545)の塩基配列のなかに、aminoglycosides(AGs)耐性に関与するaphA-3やTC耐性にかかわるtetMとともに組み込まれていると発表した。また、Tn1545はその他の*Streptococcus*属のみならず、*S. aureus*の染色体にも伝達可能であると記している。次いで1990年Trieu-Cuotら<sup>46)</sup>は*S. pneumoniae*のTn1545に組み込まれているermAMは、*S. sanguis*のpAM77に組み込まれているerm gensと98%のhomologyがあると記している。爾来、23S rRNA中にEM耐性遺伝子を保有する*S. pyogenes*や*S. pneumoniae*などを総称してMLS<sub>B</sub>と称するようになった。これがEM耐性菌にかかわる第5点であ

る。

1989年MLS<sub>B</sub>と異なる*S. pyogenes*が増加しつつあるとオーストラリアで発表<sup>47)</sup>された。この*S. pyogenes*はM typeとしてはM4で、EMには耐性を示すがlincomycin系薬とstreptogramin Bに耐性を示さない特性を有することからM phenotypeと称されることになった。同様な論文は同年英国のScottら<sup>48)</sup>からも発表された。その他に1992年にフィンランドでも同様な*S. pyogenes*の流行がみられていたと発表<sup>49)</sup>された。M phenotypeの特異性はEMに対するMICは8 μg/mL程度であるが、EM感性*S. pyogenes*への耐性導入は可能である。しかし、donorもそのtransconjugantからも23S rRNAにEM耐性にかかわる因子を見出すことはできなかった。即ち、EM耐性菌にかかわる耐性因子は23S rRNAに由来するEM耐性遺伝子にも存在していることが明らかにされたことになる。これがEM耐性菌にかかわる第6点である。

M phenotypeと同様なEM耐性を示す*S. pneumoniae*は、1994年の米国のNelsonによって小児急性中耳炎から検出されていると報告<sup>50)</sup>されている。1996年Sutcliffeら<sup>51)</sup>は[14C]-EMをM phenotypeのEM耐性*S. pneumoniae*に添加して、methylaseは検出されず、[14C]-EMも不活化されないことを確認し、M phenotypeにおけるEM耐性はefflux systemによるものと推論した。同年、Shortridge<sup>52)</sup>らはM phenotypeの*S. pneumoniae*についてMRS<sub>B</sub>に該当するそれぞれの菌種が保持するermA、ermC、ermAM、ereA、ereB、msrAをPCRで調べ、M phenotypeの*S. pneumoniae*にはMRS<sub>B</sub>にかかわる遺伝子は存在しないと発表した。これがEM耐性菌にかかわる第7点である。

1996年Clancyら<sup>53)</sup>は14員環ならびに15員環のmacrolide系薬はM phenotypeの*S. pyogenes*に耐性を示すが、16員環macrolide系薬は耐性を示さないことに着目して、*S. pyogenes*のDNAを各種の制限酵素で分断して比較検討し、M phenotypeの*S. pyogenes*のDNAに組み込まれている4.7 kbのfragmentを見出し、大腸菌へのcloningを施行して、efflux pumpを機能する遺伝子(mefA)を特定した。その翌年、Tait-Kamradtら<sup>54)</sup>はM phenotypeの*S. pneumoniae*には*S. pyogenes*のmefAと2カ所のnucleotideが異なる遺伝子(mefE)を特定した。これがEM耐性菌にかかわる第8点である。

上記のEM耐性にかかわる経過を簡潔に記述すると、macrolide系薬にかかわる薬剤耐性因子は*S. aureus*と*S. pneumoniae*や*S. pyogenes*を含むすべての*Streptococcus*属のみならず、他のグラム陽性菌および*M. pneumoniae*にまで共通して、①Methylaseによる修飾酵素を担当する遺伝子(ermAM)と、②Efflux pumpにかかわる遺伝子(mefE)という2種の機能が異なる耐性因子を同時に保持される細菌も存在することが明らかになったということである。



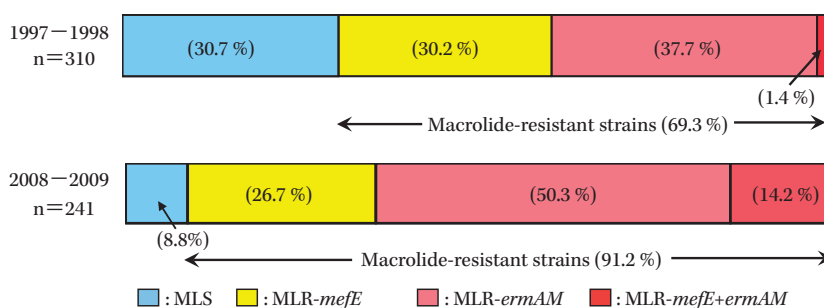


Fig. 3. An overview of the current situation of the macrolide-resistant gene for *Streptococcus pneumoniae* detected in Japan.

MLS, Macrolide-susceptible; MLR, Macrolide-resistant; MLR-*mef* (A), MLR-*mef* (A) gene-positive; MLR-*erm* (B), MLR-*erm* (B) gene-positive; MLR-*mef* (A) + *erm* (B), MLR-*mef* (A) and *erm* (B) gene-positive

(This figure combines data from the following reports: Ubukata K: Revised Penicillin-resistant *S. pneumoniae*. Kyowa Kikaku, Tokyo. 1999; 45-52, Morozumi M, et al: J Infect Chemother. 2013; 19: 432-40)

その間、本邦においては *S. pneumoniae* に対する macrolide 系薬耐性に関していかなる研究が進められていたのであろうか。残念ながら、*S. pneumoniae* の macrolide 耐性遺伝子レベルを本邦で調べられた成績は、生方<sup>19)</sup>が1997年から1998年に掛けて重症感染症由来の *S. pneumoniae* 310株について調べた成績が初めてである。その結果を Fig. 3 の上段に示したが、*mefE* のみを保持する菌株は30.2%、*ermAM* を保持する菌株は37.3%、*mefE* と *ermAM* をともに保持する菌株は1.4%で、macrolide 系薬にかかわる耐性遺伝子を保持する菌は計69.3%に及んでいることが示されている。

Fig. 3 の下段に2008年から翌年に掛けて小児の肺炎由来の *S. pneumoniae* 241株について調べられた成績<sup>20)</sup>を示したが、*mefE* を単独で保有している菌株は50.3%、*mefE* と *ermAM* を共有している菌株は14.2%に増加していることが示されている。つまり、macrolide 系薬に耐性遺伝子を保持する菌はすでに91.2%に達していることが示されたことになる。このような耐性化の進行の状況については先に示した Fig. 1 においても示されている。

改めて記すが、Fig. 1 の上段には1974年から翌年に掛けての *S. pneumoniae* の EM に対する MIC 分布は0.025  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を中心とする鋭い正規分布を示すが、100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  に高度耐性を示す3株がみられている。中段には1976年から翌年に掛けての EM に対する MIC 分布を示してあるが、僅か1乃至3年の間に中等度耐性の菌が出現し、高度耐性を示す菌株が明らかに増加してきていることが示されている。下段右側に示した EM の分布図は Fig. 3 の上段に示した macrolide 系耐性遺伝子の分布図と同一の菌株であるが、明らかに3群に分かれている。両図を対比すると興味深い。中間帯に分布する軽度耐性菌には efflux pump が作動する菌と誘導型の methylase を産生する菌が混在しており、32  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上に位置する菌株

はすでに methylase 産生が構成的になった高度耐性菌である。

重要なことは、macrolide 系薬耐性 *S. pneumoniae* が急速に増加した時期は PRSP が急速に増加してきた時期と一致することである。つまり、経口 cephem 系薬が広範に市販された時期とも一致することである (1. 今後の肺炎球菌感染症を考へる 2. 本邦における薬剤耐性 *S. pneumoniae* の「成りあい」参照)。

多くの経口 cephem 系薬が示した血中濃度の Cmax は、*S. pneumoniae* が当時の経口 cephem 系薬に対する MIC<sub>50</sub> の約2~2.5倍程度の高値であることが多く、しかも細菌に対する殺菌力は PC 系薬剤に比して弱いことを考慮すれば、長期間にわたって投与されていた患者の生体内に棲息する *S. pneumoniae* は必然的に低濃度の経口 cephem 系薬に晒されていたことになり、変異を有する耐性菌として選択される機会が多くあったはずである。*S. pneumoniae* は Griffith's experiment (1928年)<sup>55)</sup>で示されるように、生体内でも形質転換を生じやすい菌である。*S. pneumoniae* は自己融解した液体培地中であっても、*ermAM* や *mefE* は容易に recipient に伝達する。そのことはすでに Couvalin ら<sup>45)</sup> や Scott ら<sup>48)</sup> によって確認されている。その伝達頻度は  $10^{-6}$  から  $10^{-8}$  であることから、経口 cephem 系薬によって生じた PBP の変異とともに *ermAM* や *mefE* もまた導入されることも疑いのないところである。

1995年 Kobayashi の研究発表<sup>56)</sup>によって、緑膿菌に起因する“びまん性汎細気管支炎”の急性増悪に対して、14-, および15-員環 macrolide 系薬の投与が特異的に効を奏することが克明に立証された。画期的な研究成果であることは誰しもが認める大きな功績であったが、爾來多くの慢性呼吸器感染症に対して macrolide 系薬が長期に投与される例が増加してきたことも否めない。のみな

らず、血中への移行濃度が良好と表示された新規開発の macrolide 系薬が多く、急性感染症に投与されてきたことを否定できない。しかし、macrolide 系薬にかかわる macrolide 系薬に対する薬剤耐性遺伝子が90%以上に拡散されている現状<sup>29)</sup>を顧みれば、果たして急性感染症に対して macrolide 系薬が本来の抗菌薬として機能しているのか疑わしい。Macrolide 系薬にかかわる薬剤耐性因子は、後述する *Mycoplasma pneumoniae* においてはすでに88.0%<sup>29)</sup>に達しているという問題もある (III. 今後の肺炎マイコプラズマ感染症を考える 1. マイコプラズマ肺炎と抗菌薬療法の原点を探る Fig. 6 参照)。

この事実を感染症関連学会のみならず行政機関においても放置してよいのであろうか。現状において最も重要なことは、macrolide 系薬の長期投与が必要とする適合慢性疾患を明示することであろう。のみならず、長期投与を必要とする期間や休業にかかわる判断基準、あるいは再投与に対する判断基準もまた早期に決定して公表することが必要である。と同時に現状でも macrolide 系薬の短期投与で効能を有する適合急性感染症についても、その疾患と投与期間について明確にするべきであろう。このままでは、macrolide 系薬が本来有している抗菌活性の機能はすでに失っていると言わざるをえない。

#### 6. *S. pneumoniae* 感染症に対する切り札と成りえるものは？

PRSP による市中感染症の急速な増加に伴い、米国で 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) が定期接種として施行<sup>57)</sup>されたのは2000年である。本邦で PCV7 が承認されたのはそれから9年後の2009年であるが、予防接種のための緊急促進として Provisional Special Fund による無償の任意接種として全国的に実施されたのは2010年で、定期接種が政令<sup>58)</sup>として認められたのは2013年である。あまりにも遅きに失したとする誹りは免れない。なぜなら、この間に *S. pneumoniae* 性髄膜炎等の重症感染症 (invasive pneumococcal disease : IPD) における悲劇的な事例や、後述するインフルエンザ菌性髄膜炎においても悲惨な死亡例や後遺症の事例が数多く生じているからである。

本邦の PCV7 施行前後における IPD やインフルエンザ菌性髄膜炎の動向については、ある地域について検討した Ishiwada らの報告<sup>59)</sup>もあるが、本邦の全国的な動向を詳細に検討したのは Ubukata 一門の研究者が逐次発表<sup>20, 60-62)</sup>した報告に尽きる。ある意味では特定の研究室からの研究以外に目立たない論文が見当たらないところに、本邦の社会環境のみならず感染症関連学会の関心のあり方には偏りがあると言わざるをえない。

Ubukata らの研究<sup>20, 60-62)</sup>を要約すると、①乳幼児に限ると PCV7 接種後、PCV7 に含まれる serotype による *S. pneumoniae* 性髄膜炎は確かに減少した。②敗血症 (菌血

症を含む) や肺炎などの IPD から PCV7 に含まれる serotype による *S. pneumoniae* の検出例が減少した。③代わって PCV7 に含まれない serotype の *S. pneumoniae* の検出頻度が目立つようになってきた。④多様な serotype の *S. pneumoniae* に起因する肺炎が高齢者に目立ち始め、70歳以上の症例での死亡率は高い。⑤今まできわめて少なかった30歳~40歳の壮年期においても、多様化した serotype の *S. pneumoniae* による髄膜炎の発症例が見立つようになってきた。⑥ PCV7 施行後に検出された *S. pneumoniae* には *pbp2x* の変異と *ermAM* を共有する DRSP が目立ち始めた。⑦ DRSP の serotype は 19F や 23F など新たに出現した菌株において高頻度に検出されている。⑧ワクチンの接種が PCV7 から PCV13 に変更されるに従って、検出される *S. pneumoniae* の serotype も年次的に変化がみられる。⑨それぞれの国の IPD から検出される DRSP の serotype は、それぞれの国の事情によって多様化している。つまり、DRSP に対する対策としては、それぞれの国において独自に疫学調査を実施することが必要で、これらの論文からは *S. pneumoniae* にかかわる次世代の感染症に対する新たな命題が示唆されたはずである。

ただし、Ubukata らの論文は小児の AOM に最も多く関与する *S. pneumoniae* についての検出状況や病態の変動については触れていない。本邦の PCV7 施行後の急性中耳炎について全国的な疫学的調査論文は今のところ見当たらない。止むをえず、Taylor ら<sup>63)</sup>が *S. pneumoniae* ワクチンにかかわる 309 の文献から評価に適切と判定された 18 論文を纏めた総説を引用せざるをえない。

その要旨は PCV7 接種後の AOM に対する効果は年齢によって異なるのみならず、接種前後の AOM 発症にいたる期間や AOM の既往の有無によっても異なり、その判断は困難で、結局 PCV7 接種3~5年前に遡って調べた AOM の発症率は人口1,000人対で平均-15% (95% CI; +7% to -24%)、接種後に調べた発症率では平均-19% (95% CI; +7% to -48%) で、PCV7 は AOM の発症率の低下には多分寄与したと思われるが、AOM の発症率を左右する要因が多く、将来はさらなる適切な調査法を必要とするものであった。ある意味では曖昧な要旨とも言える論文であるが、同論文に引用されている2歳未満の乳幼児に限定した3篇の治験報告<sup>64-66)</sup>を参照にすると、人口1,000人対発症率はそれぞれ6% (95% CI; -4 to +16)、-1% (95% CI; -20 to +17)、-1% (95% CI; -12 to +10) となっている。要するに AOM に対する PCV7 の発症抑制には著明な効果はみられなかったというべきであろう。

いずれにしても *S. pneumoniae* の conjugate ワクチンは IPD の発症抑制に対する効果としては認められるが、PCV7 や PCV13 に含まれない serotype のさらなる DRSP の出現は、近い将来に対する *S. pneumoniae* 感染症に対す

る警告であって、さらに急性中耳炎をはじめとする小児がかかわる市中感染症に対して必要な抗菌薬がきわめて数少なくなっている現状もまた、深刻に受け止めるべきことである。

感染症関連の研究者のなかには、現状の *S. pneumoniae* ワクチンの施行で IPD の問題は解決したと考えられる方も見受けられている。自然の世界に生存する生物はすべて環境に対応する変異を弛まなく続けている。既存の *S. pneumoniae* は serotype や薬剤耐性遺伝子を他の *S. pneumoniae* に容易に形質転換させて生き延びている。さらに macrolide 系薬にかかわる薬剤耐性因子もまた他の gram 陽性菌に対して transferable である。IPD にかかわる問題は、これで解決済みと考えるのは大きな誤りである。*S. pneumoniae* 用ワクチンを serotype に依存するワクチンだけでは、次々と出現してくる serotype による *S. pneumoniae* による感染症をコントロールすることはできないことを思い知るべきである。

冒頭の主題とした「今後の肺炎球菌感染症を考える」ことについては、*S. pneumoniae* にかかわる次世代のワクチンの開発や抗感染症薬の問題については、まだ論述しなければならない問題が残されている。また、AOM に関する AAP ガイドライン<sup>11)</sup>にかかわる問題も残されている。しかし、これらの残された問題は *H. influenzae* とも強く関連するので、次の章の「今後のインフルエンザ菌感染症を考える」のなかで述べることにする。

## II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える

### 1. Hib ワクチンの施行がもたらしたもの

Hib ワクチンの接種が全国で施行された後、本邦でのインフルエンザ菌性髄膜炎の発症率が激減した。そのことは Ubukata ら<sup>67)</sup>が研究グループを組織して、インフルエンザ菌性髄膜炎にかかわる全国的な疫学的調査を明らかにしている。その他に前述した Ishiwada ら<sup>59)</sup>が行った Hib ワクチン施行後の地域的疫学調査もあるが、それ以外には見当たらないのが本邦の実情である。このような組織だった疫学調査がきわめて少ないところにも、本邦の臨床医学の現状に問題がある。繰り返すが、本邦の感染症関連学会においては院内感染や高度耐性菌にかかわる報告の多さに比して、次世代を背負う小児を配慮した感染症にかかわる報告はきわめて少ない。2015 年札幌で開催された本学会東日本支部総会と日本感染症東日本地方会合同学会において小児感染症に比重を置いた学術集会が開かれたが、果たして主催者の意図に沿う成果が得られたのか、多くの会員は小児より高齢者にかかわる感染症や院内感染に関心を抱いているのが実態であろう。平たく申せば、小児科領域では感染症は抗菌薬を投与すれば簡単に治ると解され、感染症の専門家が数少なくなっていることにも問題がある。

フランス製の Hib ワクチン (アクトヒブ®) が厚労省

の承認を得たのが 2007 年、発売されたのは 2008 年、PCV とともに Hib ワクチンの任意接種が全国的に実施され、さらに PCV と Hib ワクチンの定期接種が政令<sup>58)</sup>として認められたのが 2013 年であることは、前述の PCV に関連する項で述べたとおりである。しかし、この間の国会の予算委員会での論議を聞いてみると、子宮頸癌ワクチン接種にかかわる政治的な論議が先立って、Hib ワクチンや PCV7 の接種は付けたしとして Provisional Special Fund のなかに組み込まれたとの感がする。感染症関連の学会としては米国の IDSA と同様に政界に対しても PCV と Hib ワクチンのキャンペーンを実施するべきではなかったのか、その感は拭えない。

ことに世界各国から報告されている Hib ワクチン接種後の疫学的調査によって浮かびだされた問題点を知れば尚更の感がある。米国において Hib ワクチンが生後 15 カ月以上の小児への承認<sup>68)</sup>がされたのは 1989 年、生後 2 カ月以降の乳児に拡大<sup>69)</sup>されたのは 1990 年で、その接種後の疫学調査<sup>70)</sup>が米国で大々的に行われたのは 1998 年である。その他にもオーストラリア<sup>71)</sup>および欧米諸国<sup>78-79)</sup>や南米<sup>80)</sup>およびアフリカ<sup>81)</sup>などからの報告も多く、その間本邦は一体何をしていたのであろうかとの感を抱かざるをえない。

これらの疫学調査から浮かびだされた問題には、Hib ワクチンを免疫の生成が未熟な生後 2 カ月以内の乳児<sup>69)</sup>に接種された際における抗体の問題の他に、American Indian や Australian aborigine などの少数民族<sup>70, 79)</sup>や極北の地域<sup>77)</sup>をはじめ、都会の密集居住状態<sup>79, 80)</sup>において依然として発症している type b による髄膜炎の問題、booster 効果の不十分な問題<sup>69, 71)</sup>、あるいは荚膜血清型の異なる感染症<sup>70, 74, 77, 80)</sup>など、多くの問題が含まれている。

これらの多くの論文に接すれば接するほど、本邦における Hib ワクチンの施行はあまりにも遅きに失したとの感も拭えない。本邦の国民皆保険という医療制度は、市販に広がっている抗菌薬の繁用に対してはあまりにも寛容で、それに慣れ過ぎ、行政機関や製薬企業あるいは感染症関連学会もワクチン開発の緊急性について感ずることも、考えることもなかったのではないかとの批判は免れない。前述した IPD と同様にインフルエンザ菌性髄膜炎においても悲劇的な事例があったことを忘れてはならない。

本邦における Hib ワクチン施行後の疫学的調査を全国の 285 医療機関にわたって調べた先述の Ubukata らの報告<sup>67)</sup>から指摘される重要な問題を下記に記しておく。

①同研究室に全国の医療施設から精査の目的で依頼があったインフルエンザ菌性髄膜炎の症例は年間平均 129 例程度であったが、Hib ワクチンの任意接種が始まった 2009 年 (Hib ワクチン接種推定率 10%) では 96 例 (約 74%)、2 年後の 2010 年 (Hib ワクチン接種推定率 20%) では 72 例 (約 56%)、2011 年 (Hib ワクチン接種推定率

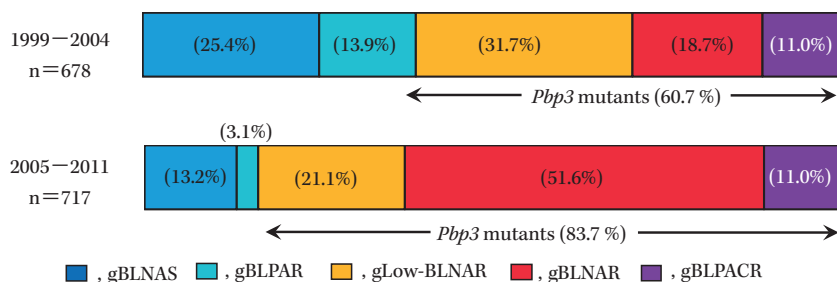


Fig. 4. An overview of the current situation of the drug-resistant gene in the *Haemophilus influenzae* detected in Japan.

g, genotype; gBLNAS,  $\beta$ -lactamase-nonproducing, ampicillin (ABPC) susceptible *H. influenzae*; gBLPAR,  $\beta$ -lactamase-producing *H. influenzae*; gBLNAR,  $\beta$ -lactamase-nonproducing, AMP-resistant *H. influenzae*; gLow-BLNAR,  $\beta$ -lactamase-nonproducing, low-level AMP-resistant *H. influenzae* with substitution of Asn526Lys or Arg 517His; gBLNAR, gBLNAR with two or three substitution, Asn526Lys or Arg517His, as well as Ser385Thr; gBLPACR,  $\beta$ -lactamase-producing, ABPC/CVA-resistant *H. influenzae*

(This figure combines data from the following reports: Ubukata K, et al: J Infect Chemother. 2013; 19: 34-41)

(50%~60%)では46例(約36%)と明らかな減少傾向がみられる。このような経年的な症例数を取って記したのは、Hibワクチンを施行することが小児の重症感染症の防止にいかなる効果をもたらしたかということ、行政当局を含めて感染症関連の各位によく理解していただきたいことにほかならない。

②ただし、生後6カ月未満の乳児における症例数は2009年で15.6%(15例/96例)、2010年18.1%(13例/72例)、2011年26.1%(12例/46例)とHibワクチンの普及状況とは平行していないことにも留意していただきたい。

③最大の問題は587例中死亡例が12例(2.0%)であったことにもあるが、さらに救命し得た104例(18.9%)において後遺症がみられていることである。年齢による死に軽重を問うつもりは毛頭ないが、小児の死亡は勿論のこと、後遺症として脳障害を生じた小児を抱えた家族の心情とともに、それに伴う社会的負担はきわめて大きい。国にとっても大きな損失であることを、行政機関をはじめ、医療関連各位は厳粛に受け止めるべきである。

## 2. 細菌性髄膜炎にかかわる empiric therapy と予後

インフルエンザ菌性髄膜炎に限らず *S. pneumoniae* 性髄膜炎にかかわる死亡や後遺症の成否について、治療上の問題点を指摘しておきたい。すでに述べたように *S. pneumoniae* や *H. influenzae* による細菌性髄膜炎の予後の成否は、発症後適切な抗菌薬が投与されるまでの期間が大きく関与する。そのことは、Tunkelら<sup>21)</sup>やBrouwerら<sup>22)</sup>の髄膜炎ガイドラインをはじめ、すでに多くの論説<sup>82~92)</sup>が指摘していることである。しかし、本邦の細菌性髄膜炎由来の耐性菌の現状を顧みれば、本邦のいくつ

かの髄膜炎ガイドラインにおいて empiric therapy として記載されている抗菌薬は、欧米諸国の髄膜炎ガイドライン<sup>21, 22, 93, 94)</sup>で推奨される抗菌薬ときわめて類似したままで併記されている。そのことによって記された本邦の髄膜炎ガイドラインの記述の曖昧さが、治療上の混乱のみならず、死亡や後遺症にかかわる問題と繋がっていたことを強く指摘しておきたい。

本邦のインフルエンザ菌性髄膜炎から検出される type b *H. influenzae* (Hib) に BLNAR が認められた<sup>95)</sup>のは1999年である。本邦のインフルエンザ菌性髄膜炎から検出された Hib が保有する薬剤耐性因子の年次的変動を生方ら<sup>67)</sup>の成績に合わせて Fig. 4 に示した。gBLNAS と gBLPAR の減少傾向とともに gBLNAR の増加傾向が年次的に認められている。ことに *pbp3* 変異株が 60.7% から 83.7% にまで増加している。前述した Fig. 2 においても示したように *S. pneumoniae* 性髄膜炎を含む IPD 由来の *S. pneumoniae* の 83.8% が *pbp2x* に変異がある gPISP あるいは gPRSP<sup>28, 29)</sup> になっていることと併せて考えると、もはや本邦の細菌性髄膜炎に関与する *S. pneumoniae* および *H. influenzae* は遠からず、すべての菌が  $\beta$ -lactam 系薬に耐性を示す菌になる可能性を否定できない。

米国の Brouwer による髄膜炎ガイドライン<sup>22)</sup>には、前述したように  $\beta$ -lactamase 産生 *H. influenzae* や PRSP による細菌性髄膜炎に対して必要と考えられる special antimicrobial therapy が別枠として下記のように記されている。ただし、BLNAR は本邦で特異的検出される菌で、米国では検出されていないこともあって記載されていない。

①  $\beta$ -lactamase 産生 *H. influenzae* に対しては cefotaxime (CTX) [225~300 mg/kg/day (6~8 h)] か、cef-

triaxone (CTRX) [80~100 mg/kg/day (12~24 h)] の単独投与か、あるいは meropenem (MEPM) [120 mg/kg/day (8 h)] の併用、② PRSP に対しては3段階に分け、感性菌 (PC MIC < 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に対しては penicillin G, ampicillin 中等度耐性菌 (PC MIC 0.1~1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に対しては前記の CTX か CTRX の単独投与、高度耐性菌 (PC MIC  $\geq$  2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  or CTX or CTRX MIC  $\geq$  1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) である際には前記 CTX か CTRX に加えて vancomycin 60 mg/kg/day (6 h) を併用すると記している (ただし MEPM の用法・用量は同髄膜炎ガイドラインには記載されていないので、Tunkel の髄膜炎ガイドライン<sup>21)</sup>より転載した。いずれも乳幼児年齢に対する投与量である。)

しかし、Brouwer らの髄膜炎ガイドライン<sup>22)</sup>には IDSA が推奨する信頼度は記されていない。Tunkel らの髄膜炎ガイドライン<sup>21)</sup>では MEPM の *S. pneumoniae* に対する効能の信頼度は (C-III) あるいは (B-II) としてランクされている。つまり、これらの髄膜炎ガイドラインに記載されている抗菌薬や用法・用量は、臨床的に確証を得るにいたっていないことを意味する。

その意味では、日本神経学会から神経関連学会との共同監修として発表された「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」<sup>23)</sup>において 2007 年以後の更新のたびに、本邦の耐性菌の出現を考慮して既存のガイドラインに比してさらに深く切り下げ、適応と考えられる抗菌薬投与法が具体的に記されていることは注目すべきである。もちろん、そこに記載されている抗菌薬投与法は分析疫学的研究に相当する evidence には該当しない。しかし、一定の医学的根拠があるとして同診療ガイドライン作成委員会の意見として V-CI とランクづけして記載されている。このことは単なる並列的な記載に終わっている既存のガイドラインについても見習うべきである。しかも、精神科という感染症関連学会とは直接の関係のない学会において作成されたことに敬意を表せざるをえない。

もとより細菌性髄膜炎について適正と考えられる抗菌薬は、その発症度や重症度からも統計的検証を得ることはきわめて困難である。しかし、できるだけ信頼を得られるべく evidence を蓄積する努力をすることもまた感染症関連学会が背負わなければならない責務であろう。数少ない症例から投与された抗菌薬の髄液への移行にかかわる pharmacokinetics あるいは pharmacodynamics を調べることもまた感染症関連学会において検討会を設置すべきである。

### 3. 抗菌薬の髄液内移行にかかわる薬動力学

薬物の髄液移行にかかわる研究は、Ehrlich<sup>96)</sup>が青年時代に特に興味を抱いていたアニリン色素の細胞質への着色について集大成した著書 (1885 年) にみられる。即ち、家兎に静注したアニリン色素は脳組織に着色しない

と記していることから始まる。さらに Ehrlich の弟子 Goldmann<sup>97, 98)</sup>が Ehrlich と志賀潔が共同で発表<sup>99)</sup>した「アフリカ眠り病」に効能を示す「trypan blue」の静注では髄液に浸透しないこと、加えて髄腔内に注入した trypan blue は脳組織内に移行しないと報告している。このことが血液/髄液関門や血液/脳組織関門に対する薬動力学の原点である。

Nau<sup>100)</sup>は水頭症などの患者に外科的手術を施行した際に、抗菌薬を投与して髄液中の薬動力学の検討を行っている。中枢神経系への薬物の移行は分子量の大小や電荷のほか、脂溶性、血漿蛋白結合性、血液/脳組織関門・血液/髄液関門における能動輸送機能との親和性との兼ね合い、さらには髄膜の炎症や髄液の還流状況などによって左右されると記している。

ことに抗菌薬の髄液内への移行については、その重要な指標となるのは髄液中の Cmax と Tmax (Cmax に達する時間)、T<sub>1/2</sub> および AUC であると記している。しかし、実際のところ細菌性髄膜炎に罹患した患者に対して抗菌薬投与後の髄液を経時的に採取することは不可能に近い。Nau<sup>101, 102)</sup>が髄膜炎ガイドラインにおいて推奨されている CTX, CTRX および MEPM を静注後の髄液内動態を、開頭術を必要とする成人 (非髄膜炎) で検討しており、その際に資料としているデータの一部を Cmax と Tmax の平均値と標準偏差ならびに測定した病日として Table 2 に青字で記した。青字で記した理由は黒字で記した細菌性髄膜炎症例での実測値<sup>103~107, 109~112)</sup>と対比するため、黒字の Cmax と Tmax の欄には抗菌薬投与後の髄液採取時の抗菌薬濃度と経過時間の実測値の平均と標準偏差および測定した病日の範囲が記されている。

Table 2 からは①抗菌薬の髄液への透過性は髄膜炎発症時に高まる (黒字と青字の比較)、②病日を経るに従って髄液中の抗菌薬濃度は低下する (CTRX の欄参照)、③蛋白結合率の高い抗菌薬の髄液中濃度は比較的長く持続する (CTRX の欄参照) などが挙げられるが、表の下端に示す PAMP/BP は国産開発品で海外では未開発なこともあって、Nau らの報告に匹敵する資料に乏しい。僅かに倉田<sup>108)</sup>が PAMP/BP 静注後 1 時間までの髄液中濃度を報告しているが、投与量が少なく Cmax や Tmax を表示できるまでにいたっていない。また、髄膜炎患者に投与した際の髄液内濃度を調べた症例としては春田らの 4 報告<sup>109~112)</sup>もあるが、CTX との併用例や起炎菌が *Listeria monocytogenes* であったことから不適切と考えられる症例で、海外の論文に記されたような明瞭な投与計画に従った測定値とは言いがたい。

本来、新規開発医薬品の小児への治験は、成人での安全性が確認された後に施行されるのが原則で、ことに細菌性髄膜炎のように生死にかかわる重篤な感染症に対する治験は成人の用法・用量に関する資料をよく吟味して

Table 2. Kinetic properties of antibacterial drug in CSF after I.V. administration

Drug	No. of Cases	Age	Disease	Dose/day (mg/kg × div)	mean Cmax (±SD) (μg/mL)	mean Tmax (±SD) (h) < day >	Range of MIC to isolates (μg/mL)		Author (Year)
							<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	
CTX	6	60-90 yrs	non-meningitis	30 mg/kg × 1	0.61 (± 0.56)	3.75 (± 2.58)			Nau (1993) <sup>101)</sup>
	13	2 mos -12 yrs	meningitis	50 mg/kg × 4	6.2 (± 5.0)	1 <sup>a)</sup> < 2 > <sup>b)</sup>			Trang (1985) <sup>103)</sup>
CTRX	5	65-90 yrs	non-meningitis	30 mg/kg × 1	0.53 (± 0.30)	14.0 (± 1.79)			Nau (1993) <sup>101)</sup>
	32	2-42 mos	meningitis	50 mg/kg × 4 75 mg/kg × 4	4.2 (± 2.1) 7.2	6	0.001-0.016	0.001-0.008	Del Rio (1982) <sup>104)</sup>
	30	1 mo -2 yrs	meningitis	50 mg/kg × 2 75 mg/kg × 2		5.8 (± 2.8) <sup>c)</sup> 5.4 (± 2.1) <sup>c)</sup>	≤ 0.06-0.25	≤ 0.06-0.125	Steele (1983) <sup>105)</sup>
	27	1 mo -16 yrs	meningitis	75 mg/kg	5.7 (± 4.7) 7.2 (± 7.8) 2.1 (± 1.3) 2.5 (± 1.7)	3 <sup>a)</sup> < 1-3 > <sup>b)</sup> 6 <sup>a)</sup> < 1-3 > <sup>b)</sup> 3 <sup>a)</sup> < 13-30 > <sup>b)</sup> 6 <sup>a)</sup> < 9-21 > <sup>b)</sup>	≤ 0.03	≤ 0.03	Latif (1983) <sup>106)</sup>
MEPM	10	55-75 yrs	non-meningitis	30 mg/kg × 1	0.63 (± 0.5)	4.1 (± 2.6)			Nau (1998) <sup>102)</sup>
	5	35-79 yrs	meningitis	30 mg/kg × 3	2.45 (± 1.74)	4.54 (± 2.45) <sup>a)</sup>	≤ 0.06		Morita (2014) <sup>107)</sup>
	1 1 1	14 yrs 2 mos	meningitis meningitis	5.9 mg × 4 <sup>d)</sup> 38.5 mg × 4	0.08 (± 0.06) 1.55 (± 1.12)	1.94 (± 0.91) <sup>a)</sup> < 6-15 > <sup>b)</sup> 1 <sup>a)</sup> < 6-10 > <sup>b)</sup>			Motohiro <sup>113)</sup>
PAPM/ BP	8	29-62 yrs	non-meningitis	8 mg/kg × 1	0.16 (± 0.10)	0.65 (± 0.25) <sup>a)</sup>			Kurata <sup>108)</sup>
	1	1 yr	meningitis	26 mg/kg × 4	2.28 (± 0.92)	0.63 (± 0.22) <sup>a)</sup>	0.2	3.13	Haruta <sup>109)</sup>
	1			45 mg/kg × 4	1.01 (± 0.56)	2.9 (± 0.97) <sup>a)</sup>			
	1	5 mos	meningitis	31.3 mg/kg × 4	1.12 (± 0.42)	0.92 (± 0.12) <sup>a)</sup> < 1-9 > <sup>b)</sup>			Iwai <sup>110)</sup>
	1	5 mos	meningitis	27.5 mg/kg × 4	6.84, 3.28 <sup>e)</sup> f)	1 <sup>a)</sup> < 4, 9 > <sup>b)</sup>			Furukawa <sup>111)</sup>
	1	2 yrs	meningitis	20 mg/kg × 3 <sup>d)</sup>	0.26 (± 0.09)	5.12 (± 0.54)			Toyonaga <sup>112)</sup>
1	2 mos	meningitis	33.3 mg/kg × 3	1.74, 0.55 <sup>f)</sup>	0, 4.5 < 5, 9 > <sup>b)</sup>				

CTX, cefotaxime; CTRX, ceftriaxone; MEPM, meropenem; PAPM/BP, panipenem/betamipron; text in blue, early stages of onset

a) time after dose; b) day of illness and range; c) T1/2, computation from pharmacokinetics in 1 to 6 hrs after 10-mins intravenous injection; d) An unsuitable example of administration; e) CTX and concomitant use; f) 2 times of actual measurements

作成されたプロトコルでなければならない。しかしながら、PAPM/BPに対する小児への治験例は一定のプロトコルに従って行われたものではない。そのことは本邦で開発されたMEPMについても同様で、MEPMが承認されている欧米での報告数に比して国内の報告は少ないのが現状である。その意味では、国内の治験例もそれぞれの施設内において独自で判断されたと思われる嫌気性菌による症例<sup>113)</sup>も含まれるなど、倫理的な問題も内在している。

その点、成人の細菌性髄膜炎に対するMEPMについては、その有効性と安全性および薬動力学が定められたプロトコルに従って調べられた報告<sup>107)</sup>がMoritaら全国の17医療施設の下で行われたことは注目値する。その内容は小児の細菌性髄膜炎の際にも参考とされるものであるが、この研究が神経学の専門医の方々によってなされた研究であることを、感染症に関連する立場にある方々はどのように感じておられるのか、そのコメントがみられていないことも残念である。

改めて記すが、感染症関連学会がかかわる抗菌薬の適正投与にかかわるガイドラインについては、作成と改編を繰り返す努力が必要である。しかし、そのためには諸家の成績を集積するだけでなく、その片側で生命にか

かわる重篤な感染症については、学会が主催して適正なプロトコルを作成して、その研究グループを組織して施行されるべきであることを、この際強く申し上げておきたい。

#### 4. 抗菌薬の髄液内移行濃度と抗菌活性

細菌性髄膜炎の髄液からPCとchloramphenicol (CP)に同時耐性を示す*S. pneumoniae*が検出されたと最初に報告したのはAppelbaumら<sup>3)</sup>(1977年)である。細菌性髄膜炎由来の*H. influenzae*においてもABPCとCPに同時耐性を示す菌が検出されたとした報告はWardら<sup>114)</sup>(1978年)によってなされている。当時の細菌性髄膜炎からの耐性菌検出状に増加傾向があると報告したCasal<sup>115)</sup>によれば*S. pneumoniae*(44株)のうちPC耐性(29.4%)、CP耐性(44.1%)、TC耐性(94.1%)およびEM耐性(14.7%)で、PC/CPに同時耐性であった菌は11.8%に達しており、Camposら<sup>116)</sup>によれば*H. influenzae*(44株)のうちABPC耐性(52.3%)、CP耐性(52.3%)およびTC耐性(54.5%)、ABPC/CPに同時耐性を示した菌は45.5%であるとしている。

つまり、耐性化した細菌による細菌性髄膜炎の出現は、1970年代から抗菌剤療法に新しい命題を与えることに

なったということである。例えば、1976年 Paredes ら<sup>117)</sup>は PCG に 0.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の MIC を示す *S. pneumoniae* の髄膜炎を経験して、型通りの PC 投与では効果がなく、PC の供与量が起炎菌の MBC (0.36  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を凌駕しなければならないと報告している。次いで 1978年 Steinberg ら<sup>118)</sup>は *H. influenzae* に対する ABPC の MIC が 0.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MBC が 0.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であるインフルエンザ菌性髄膜炎において cefamandole を型通り投与しても再発した症例があると報告している。つまり、従来の抗菌薬療法の際の指標と考えられていた MIC に代わって MBC が細菌性髄膜炎の際の抗菌薬治療の指標が浮かびだしてきたことにある。

事実、1981年 Sande<sup>119)</sup>は家兎を用いた実験的肺炎球菌性髄膜炎において細菌学的効果を求めるには、髄液中の細菌を消滅する髄液中抗菌薬濃度が MBC の 10 倍以上の濃度になれば達成できないと報告している。1982年 McCracken ら<sup>120)</sup>は PC と CP を対照として、*S. pneumoniae* と *H. influenzae* による家兎の実験的細菌性髄膜炎に対する cephem 系薬 4 剤 [cefuroxime (CXM), moxalactam (LMOX), CTRX, cefoperazone (CPX)] の治療効果を薬剤の髄液への浸透効率、髄液中の殺菌効果ならびに薬剤感受性との関係において興味ある報告をしている。その概要は、

- ① 髄液への抗菌薬の浸透効率は *H. influenzae* を感染させたほうが *S. pneumoniae* のそれに比して遥かに高い(その理由は不明である)。
- ② 髄液中の殺菌効果は抗菌薬に対する MBC の値が高い細菌であるほど劣る(ただし、抗菌薬の髄液への浸透効率の良否によっても左右される)。
- ③ Cephem 系薬 4 剤の *S. pneumoniae* に対する殺菌力(髄液中の生菌数で計算)は PC のそれに比して劣る。*H. influenzae* に対する殺菌力も CP に比して劣る。
- ④ 以上の結果から *S. pneumoniae* による髄膜炎は髄液内の cephem 系薬濃度を MBC の 10 倍以上でなければ救命できない。*H. influenzae* による髄膜炎においても、少なくとも髄液内の cephem 系薬濃度を MBC の 8 倍以上でなければ救命することは困難である。

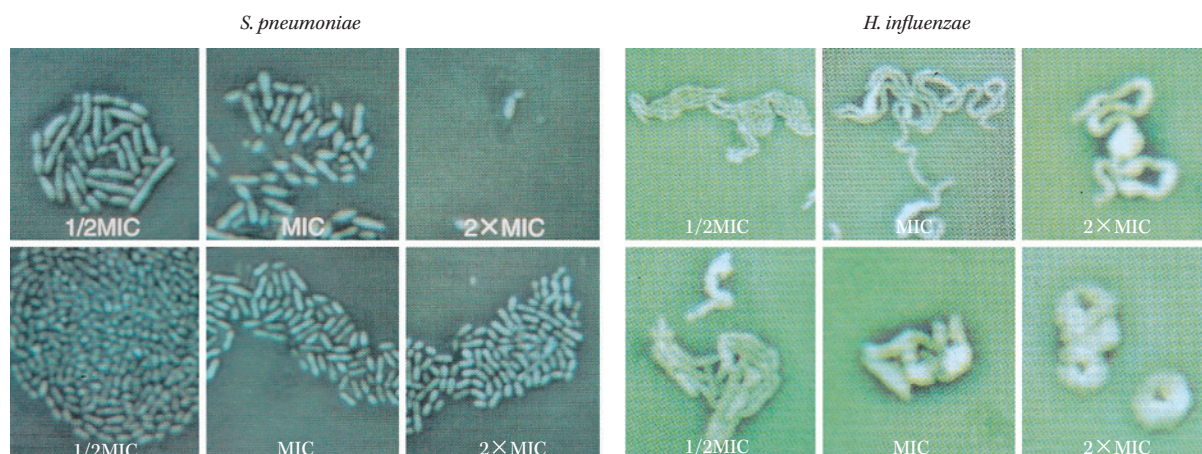
爾来、*S. pneumoniae* や *H. influenzae* による髄膜炎に対しては cephem 系薬を大量に投与する症例が増えてきたが、1990年代に入ってからでは MBC を念頭に置いて cephem 系薬を投与しても治癒にいたらない報告<sup>121, 122)</sup>がみられ始めている。その理由として Bradley ら<sup>121)</sup>は *S. pneumoniae* に対する cephem 系薬の感受性が弱められてきていると記している。一方、Klugman<sup>122)</sup>は *pbp2x* に変異を生じた *S. pneumoniae* による髄膜炎については、検出された *S. pneumoniae* の oxacillin に対する感受性を調べることによって、cephem 系薬に耐性を示す菌であるかを知ることができると記している。その原理は欧米で検出される PRSP の多くは *pbp1a* 変異株で、*pbp1a* 変異株

に対する親和性は PC より cephem 系薬のほうがやや親和性を有していることを利用したものである。逆に本邦で多く検出される *pbp2x* 変異株に対しては PC に比して cephem 系薬の MIC は高値(耐性側)にシフトする。このような  $\beta$ -lactam 系薬の PBP に対する親和性をよく理解せずに、米国の CLSI の判定方法を盲従すると誤りを生ずることがある。

$\beta$ -lactam 系薬の作用標的である各 PBP の機能については 1975 年に Spratt<sup>123)</sup> によって記されているが、*S. pneumoniae* が保有する PBP が細胞壁合成に果たす機能については、生方<sup>124)</sup>の記述によれば PBP1A は *S. pneumoniae* の細胞壁の伸長にかかわる酵素と考えられ、PBP2X は恐らく細胞の分裂増殖に関与する隔壁合成にかかわる酵素と考えられる。この各  $\beta$ -lactam 薬が各細菌に備わる PBP に対する親和性の強弱は、これらの  $\beta$ -lactam 薬のある濃度を液体培地中に添加した際の細菌の増殖過程を形態的に観察することによって確かめることができる。*S. pneumoniae* の各 PBP に対する親和性の強弱は、PC 系薬と carbapenem 系薬においては PBP1A と優先的に結合するが、その結合の度合いによって、細胞壁の伸長は阻害されて、やがて膨潤化して spheroplast から溶菌にいたる経過を辿ることが観察される。それに比して cephem 系薬は特異的に PBP2X と強い親和性を有するが、その結合の度合いに応じて、菌の分裂増殖にかかわる隔壁合成が阻害されて長軸に沿って filament を形成し、やがて希薄になった隔壁合成部位に spheroplast を生じて溶菌していく。つまり、溶菌にいたる経過は PC 系薬や carbapenem 系薬に比して、cephem 系薬では長い時間が掛かるのが通例である。この傾向は *H. influenzae* においても同様で、cephem 系薬は *H. influenzae* の分裂増殖にかかわる酵素蛋白 PBP3 に特異的に親和性を有して filament 化し、やがては分裂増殖節部位に spheroplast を生じて溶菌する。

このような各  $\beta$ -lactam 薬が示す各細菌が保有する PBP に対する親和性の強弱は、それぞれの抗菌薬によって晒された各菌種が多様な形態から判断することができる。その詳細はすでに 1993 年に刊行された成書に紺野<sup>125)</sup>によって図示されているが、その代表的な形態変化<sup>126)</sup>の一部を Phot. 1 に示した。また、最近の各種抗菌薬に晒されることによって生ずる菌の経時的な形態変化については千葉ら<sup>127)</sup>によって示されている。

抗菌薬の髄液内濃度は血中濃度に比して遥かに低い。したがって、抗菌薬が髄液内において短時間にうちに示される殺菌力によって細菌性髄膜炎の予後が左右される。このような抗菌薬の髄液内濃度に視点において短時間内殺菌曲線を検討する成績は先に述べた McCracken ら<sup>128)</sup>によっても記されている。McCracken らの実験による殺菌力とは、それぞれの抗菌薬はある一定の薬剤濃度で添加された液体培地中において示される生菌数を経時



Phot. 1. Morphological changes in the bacteria exposed to ampicillin. Observation was made with a phase-contrast microscope. *S. pneumoniae*, upper row (gPSSP: MIC 0.031) Lower berth (gPRSP: MIC 0.25); *H. influenzae*, upper row (gBLNAS: MIC 0.25) Lower berth (gBLNAR: MIC 2.0); Addition drug concentration, 1/2MIC, MIC, 2×MIC; Time exposed to ampicillin, 2 hours

的に count したもので、すでに多くの実験においても示されている方法である。ただし、この実験系では液体培地中に接種された菌はある時間の経過とともに regrowth してくるのが通例で、cephem 系薬と PC 系薬における殺菌性の強弱を知ることができる。ただし、その強弱を regrowth するまでの時間で比較するにはある程度の長時間を観察しなければならない煩雑を必要とする。

その意味では、薬剤添加後の菌の形態変化を観察する方が遥かに合理的である。筆者らはこの評価法<sup>129-135</sup>は治験の機会があるたびに発表してきているが、筆者らが新規抗菌薬の治験に直接かかわる機会は少なく、その都度発表せずに過ぎている。細菌の抗菌薬耐性化には、 $\beta$ -lactamase に代表される抗菌薬不活化物質の産生の他に、porins や PBP の変化、あるいは efflux pumps などが機能している。しかし、少なくとも生体内に棲息する細菌が MBC 以下の抗菌薬濃度に長く晒され、殺菌にいたらない状況下に置かれていれば、生体内に棲息する細菌に耐性菌が生ずるのは必定である。

少し横道に逸れるが、米国において *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) を産生する菌が急増していることが、CDC<sup>136</sup>によって指摘される。この指摘などは新たな耐性菌が生じてくる典型である。Arnold<sup>137</sup>の記述によれば、KPC 出現の誘因には米国の CLSI が設定する型通りの感受性測定法に従って、imipenem (IPM/CS) あるいは MEPM に対する MIC として自動的に表示され、その MIC が ertapenem に対する MIC と誤認されて ertapenem が使用されたことに原因があると指摘している。

しかし、ertapenem は開発当初から “The Power of One” として 1 日 1 回 1 g の投与で治療目的を達しえると、米国の市場においては大々的な marketing slogan と

して販売された新規開発抗菌薬である。しかし、ertapenem の殺菌力はその他の carbapenem 系薬に比して劣る。1 日 1 回の投与で済むということは治療上の利便性にかかわる点では確かに魅力的な抗菌薬である。しかし、ertapenem が体内において晒される時間が長くなれば長くなるほど、生体内ことに腸管内に棲息する細菌叢のなかから変異株が出現してくるのは理の当然で、これらの変異株の塩基配列は plasmid あるいは transposon として腸管内に棲息する他の細菌に伝達していく。院内感染発生の最大の温床である。MIC に抗菌薬療法の指標を置いて抗菌薬の効果を依存してきた慣習が生じた大きな誤りである。

先に Table 1 に示したように (1. 今後の肺炎球菌感染症を考える 4. PBP の変異と薬剤感受性との関連 参照)、panipenem (PAPM/BP) と MEPM の *S. pneumoniae* と *H. influenzae* に対する MIC の微妙な相違が、生体内において MIC 以下の薬剤濃度で長い状況で持続すれば、細菌性髄膜炎の予後にかかわる問題のみではなく、腸管内において KPC が生ずることも当然のことである。MEPM については両細菌による髄膜炎のいずれにも有効であるとする国内外の論文<sup>138-140</sup>も散見される。しかし、少なくとも本邦の細菌性髄膜炎もかかわるガイドラインにおいては、起炎菌を早急に識別し、*S. pneumoniae* による髄膜炎には PAPM/BP の使用を優先する、*H. influenzae* による髄膜炎には MEPM の使用を優先すると明記するべきであろう。

### 5. Nontypeable *H. influenzae* の耐性化

Hib による侵襲性感染症のほかに、nontypeable *H. influenzae* (NTHi) が小児の AOM や呼吸器感染症、あるいは成人の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) にかかわる病原性と耐性化についてもいくつかの課題がある。その一



つに1998年に出されたAAPガイドライン<sup>10-15)</sup>において「小児のAOMや呼吸器疾患に対する抗菌薬の使用については、年齢を制限するばかりではなく、AMPCあるいはAMPC+clavulanate (CVA) 合剤に限定するべきである」という方針を打ち出したことにある。それに対応して主だった世界各国では、俄かにそれぞれの国においてAOMや小児呼吸器感染症に対するガイドラインを作成した。その間、本邦ではどのように対応してきたのかという問題である。

AAPの警告に対して日本耳科学会や日本小児呼吸器疾患学会においても小児のAOMや呼吸器感染症に対応するガイドラインの作成が始まったことは確かである。しかし、当時の本邦の感染症関連の多くの医師のなかでは、あえてAMPCやAMPC/CVA合剤に抗菌薬の使用を限定しなくても、本邦では繁用されている経口用cephemを活用すれば解決できる程度に受け止められていたのが実情である。と言うより、当時の本邦の耳鼻咽喉科の開業医の方々にとっても治療に困惑していた問題は滲出性中耳炎(Otitis media with effusion: OME)にあったというべきであろう。

しかし、その片側で当時開催されていた「ペニシリン耐性肺炎球菌研究会」においては、全国から収集された*S. pneumoniae*の約40%がPBP変異株であることと併せて、同時に収集された*H. influenzae*においても、約10%のNTHiが $\beta$ -lactamaseは産生していないにもかかわらずABPCに対するMICが $2 \mu\text{g/mL}$ 以上である菌株が見出されていると発表<sup>18)</sup>されていた。

これらのABPCに $2 \mu\text{g/mL}$ 以上のMICを示す菌株は、CCLに対するMICは $16 \mu\text{g/mL}$ 以上、cefdinir (CFDN)には $2 \mu\text{g/mL}$ 以上、cefditoren (CDTR)には $0.125 \mu\text{g/mL}$ 以上、およびcefcapene (CFPN)には $1 \mu\text{g/mL}$ 以上のMICを示す特異的なNTHiであることが示されていた。当時、筆者らはこれら特異的なMICを示すNTHiに起因するAOMは恐らく難治な経緯をとるであろうと考え、各地域で開催されている耳鼻咽喉科関連の研究会に参加して、AOMの難治例の有無を尋ねて歩いた。しかし、僅かに耳鼻咽喉科の一部の開業医の方から「確かに最近のAOMには治り難い患者が増えている」とのご意見を頂戴する程度であった。

その意味では「ペニシリン耐性肺炎球菌研究会」に続いて1997年より開催されたプライベートな研究会「肺炎球菌等による市中感染症研究会」において、全国の医療施設の感染症関連の内科・小児科・耳鼻咽喉科の医師宛てに発信したアンケート調査「遷延または繰り返す気道感染症または急性中耳炎」<sup>141)</sup>では、*S. pneumoniae*と*H. influenzae*による感染症の実態を知ることとともに、 $\beta$ -lactamaseに依存せずに経口 $\beta$ -lactam系薬に耐性を示すNTHiが存在することを啓蒙することに役立った。2001年Ubukataら<sup>142)</sup>は $\beta$ -lactamaseを産生しないが

ABPCに $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以上のMICを示すNTHiには細胞の分裂増殖に関与する細胞壁中隔形成(*ftsI*)にかかわるPBP3に変異が生じている $\beta$ -lactamase ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR)として発表した。ことにPBP3の塩基配列の変異は一カ所のみならず複数の箇所に認められる菌株があること、そしてその複数の変異に従って、 $\beta$ -lactam系薬に対するMICはgLow-BLNARからgBLNARへと上昇することも明らかにした。このことは、*H. influenzae*における耐性菌出現の進化を意味する重要な所見であった。

これらgBLNARの出現は世界に例を見ない本邦特有の現象である。本邦の医療制度の日常診療のなかで経口用cephem系薬が広く且つ繁用された結果であることは*S. pneumoniae*同様に明らかである (I. 今後の肺炎球菌感染症を考える 2. 本邦における薬剤耐性*S. pneumoniae*の「成りあい」Fig. 1参照)。また、今日において髄膜炎由来のHibにおいて認められるPBP3変異株<sup>95)</sup>はすでに93.0%<sup>97)</sup>にまで達している問題ともつながる (II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 2. 細菌性髄膜炎にかかわるempiric therapyと予後 Fig. 4参照)。

しかしながら、NTHiの薬剤耐性化にかかわる理解は*S. pneumoniae*における耐性化とともに本邦では十分に浸透されているとは、未だに言えないのが現状である。例えば、*S. pneumoniae*と*H. influenzae*に対する薬剤耐性化の現状として2013年版の「小児急性中耳炎診療ガイドライン」<sup>143)</sup>の「各種薬剤の主要検出菌に対する抗菌活性」の章に「多施設間臨床研究」と「3学会合同抗菌薬感受性サーベイランスデータより改変」の成績が併記されている。この章に両成績が記述された目的は、両成績には検査施設の相違もあるが、*S. pneumoniae*と*H. influenzae*に対する薬剤耐性化はともに年度ごとに増加しつつあることを強調したい点にあったと思われる。しかし、これらの耐性化を薬剤感受性に従って分類した円グラフには、検査施設の相違としてだけでは見逃がすことができない成績が示されている。その分類は両成績で対比すると*S. pneumoniae*ではPSSP (35.3%対50.4%)、PISP (37.2%対37.2%)、PRSP (27.3%対12.4%)、*H. influenzae*ではBLNAS (29.8%対34.0%)、BLNAR (69.3%対50.9%)、BLPAR (0.9%対15.1%)となっている。つまり、PSSPとPRSPあるいはBLNARとBLPARには極端な差が示されている。この感受性分類の相違はユーザーにいかなる判断を与えるのであろうか。この相違はすでに記したことであるが、微量液体希釈法による生物学的測定法によって避けられない問題もあるが、実際は両検査施設において用いられている培地の性状や接種された菌量の相違のほう遥かに大きく関与する (I. 今後の肺炎球菌感染症を考える 3. ペニシリン耐性*S. pneumoniae* (PRSP)の出現に伴う混乱参照)。

大腸菌を含むグラム陰性桿菌に対して優れた感受性を示す抗菌薬として開発された第三世代 cephem 系薬（経口薬も含む）が最大の特徴とすることは細胞隔壁形成に関与する PBP3 に対して特に強い親和性<sup>144)</sup>を有することにある。*H. influenzae* も同様である。即ち、菌は分裂増殖を抑制されて長い filament を形成する (II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える 4. 抗菌薬の髄液内移行濃度と抗菌活性 参照)。そして細胞分裂部位にやがて生じてくる bulge 形成から溶菌にいたる。つまり、殺菌性抗菌薬と評されていても溶菌にいたるまでに、かなりの時間を要する。つまり、微量液体希釈法で測定される第三世代 cephem 系薬において示される MIC とは、それぞれが MIC に近似する濃度によって殺菌力を図りえるものではない。ことに細菌の分裂・増殖に関与する隔壁構造に関与する PBP に強い親和性を有する  $\beta$ -lactam 薬においては、殺菌性抗菌薬といわれながらも殺菌力はやや鈍く、軽度耐性菌を感性菌として見誤る可能性もきわめて高い (I. 今後の肺炎球菌感染症を考える 4. PBP の変異と薬剤感受性との関連 Table 1 参照)。

市場においては、*pbp3* 変異株の一部が MIC 測定上において感受性ありと判定され、その見誤りのままに経口用第三世代 cephem 系薬が広く繁用されているのが現状である。そのような現状があるがままに経口用第三世代 cephem 系薬が市場において流通している現状を、果たして見逃してよいのであろうか。本邦にも後述するように抗菌薬の再評価法にかかわる制度はあるが、現状では機能しているとは言いがたい。

すでに本邦では *S. pneumoniae* においても *H. influenzae* においても、その PBP 変異株は全国に拡散している。本邦の抗菌薬に対する疫学を、測定が曖昧である生物学的測定による MIC の分布で調べる意味はどこにあるのであろうか。筆者は本学会の総会のたびに、製薬企業から毎年高額な寄付金を集めて臨床分離菌の感受性を調べている「3学会合同抗菌薬感受性サーベイランス」に代わって、全国にいくつかの拠点を設けて、治療に困惑する症例の緊急の診断や治療法あるいは薬剤耐性を遺伝子レベルで迅速に調べられるようなシステムを構築してはいかかかと提案している理由である (I. 今後の肺炎球菌感染症を考える 3. ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (PRSP) の出現に伴う混乱 参照)。

## 6. AAP ガイドラインと cost-effectiveness

AAP は 2004 年<sup>145)</sup>に続けて 2013 年<sup>146)</sup>に AOM に対してより詳細な AAP ガイドラインを発表している。新 AAP ガイドラインは 1998 年に発表された AAP ガイドライン<sup>11)</sup>より AOM にかかわる臨床試験は詳細に検討されている。大要は、① OME が AOM と混同して無駄な抗菌薬が使用されてきた事実を指摘していること、② AOM と OME の鑑別には鼓膜所見が最も重要な診断法で、鼓

膜所見のレベル・アップのための教育が必要であること、③ AOM において最も重要なことは耳痛を軽減することで、耳痛の改善を図ることが優先事項であること、④鼓膜所見から抗菌薬投与の適否をいかにして判別すべきかとの 4 点に尽きる。結論は、安易な抗菌薬の投与を避けるために、臨床医に対して AOM に対する正しい認識と鼓膜所見に対する厳しいトレーニングを求めるものであった。

確かに本邦の「小児急性中耳炎診療ガイドライン 2013 年版」<sup>143)</sup>においても、AOM の重症度を判定するための診断技術の向上が最優先事項として、鼓膜所見にかかわる多くのカラー写真が例示されている。しかし、このようなガイドラインの改訂案は、耳鼻咽喉科の専門医にとっては可能なことであったとしても、一般の臨床医にとっては実施しえることなのか、多くの困難があることを感ぜざるをえない。事実、このガイドラインには「主として正確な鼓膜所見の評価、鼓膜切開を含む耳処置を施行し得る耳鼻咽喉科医を利用者とする」と記されている。実際のところ、2歳未満の小児が罹患する急性呼吸器感染の約 70% には AOM が合併<sup>147)</sup>している。言い換えれば、耳鼻咽喉科を訪れる患児とそれ以外の診療科を訪れる患児との間にはギャップが生ずる可能性は否定できない。

2004 年の AAP ガイドライン<sup>145)</sup>の冒頭には 1995 年に AOM のための直接費として 19 億 6,000 万ドル、間接費として 10 億 2,000 万ドルが費やされていると記されている。さらに AOM のための抗菌薬処方 は 1900 年に 2,000 万回以上 (1,000 回の診療あたり 809 回の処方) であったのは、2000 年には 1,300 万回以上 (1,000 回あたり 802 回の処方) に減少したが、抗菌薬が処方されている比率そのものには変わりがないと記されている。その cost-effectiveness に対する概念は 2013 年の AAP ガイドライン<sup>146)</sup>でも同様である。

AAP ガイドライン<sup>145,146)</sup>の冒頭に cost-effectiveness が記されていることはいかにも米国における医療制度の特性を示すものであるが、その他に①臨床での失敗例を防止するためであること、②特定の抗菌薬療法が示す相対的な有効性を検証するためのものであるとも記している。その意味においては、本邦のように国民皆保険に依存する医療費が年々増加しつつあるのみならず、耐性菌もまた増加しつつある現状において、「国の適正な抗菌薬療法を図る方策」をさらに明確にするためには、抗菌薬の使用状況と cost-effectiveness との関係を本邦のガイドラインにおいても明確に記すべきで、医療関係者のみならず、全国の人々に対して抗菌薬耐性化の実情と厳正な適正使用の必要性を理解していただけるのではなかろうか。

しかし、本邦のガイドラインにおいて抗菌薬の使用状況と cost-effectiveness との関係を記述しようとしても、

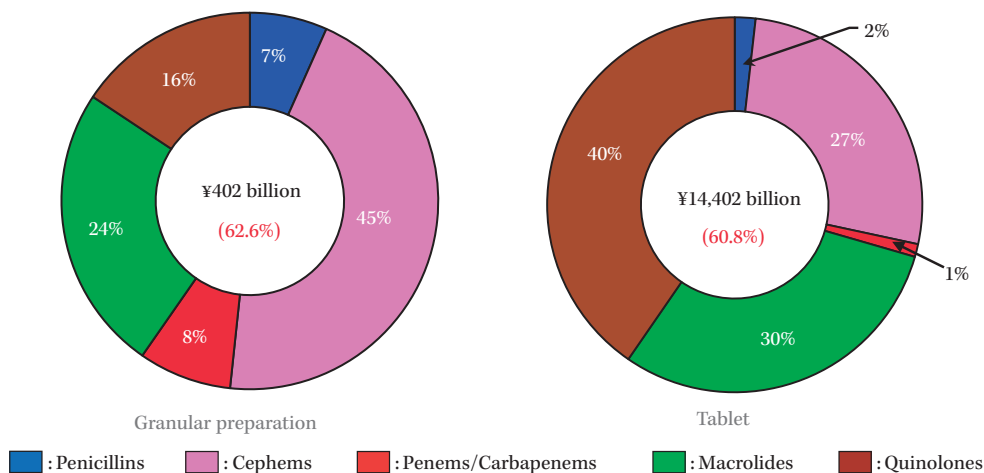


Fig. 5. Sales performance of antibacterial drugs (2012, Jan-Dec).

The center of the circle: The total sales performance is shown. The number described in the red shows the ratio of the antibacterial drug which has sensibility to *S. pneumoniae* exhibiting drug resistance factors.

参考となる資料は厚労省の国民医療費統計・患者調査統計・薬事工業生産動態統計あるいはIDWRやJANISを参照にしても具体的に知ることはできず、その実態を医療関係者のみならず、広く全国の人々に対して「抗菌薬の適正使用」にかかわる説得のある資料とはなりえない。その他に厚労省が2015年に厚労省科学研究事業補助事業として採用した「抗菌薬使用動向調査システム：JACS」が成功すれば知ることになるのかもしれないが、現状では民間のIMSのデータに頼るしかない。

参考までに2013年度のIMSの抗菌薬市販販売実績を参考にして、その一端をFig. 5に示した。Fig. 5の左側に示したのは顆粒製剤である。顆粒製剤であるから、そのほとんどは小児に対して処方されたものと解される。そのなかで最も多く市販されているのはcephem系薬(45%)である。すでに記したように*S. pneumoniae*の83.8%は*pbp2x*変異株である(I. 今後の肺炎球菌感染症を考える4. PBPの変異と薬剤感受性との関連 Fig. 2参照)。個々の薬剤を表示することは憚るが、仮に83.8%を基準として*pbp2x*に変異を有する*S. pneumoniae*に効を奏するcephem系薬を算出すると約63%となる。また、*pbp3*に変異を有する*H. influenzae*に効を奏するcephem系薬もまたほぼ同様である(II. 今後のインフルエンザ菌感染症を考える3. 抗菌薬の髄液内移行にかかわる薬動力学 Table 4参照)。

次に市販されているmacrolide系薬(24%)は、すでに記したようにmacrolide系薬に対する耐性遺伝子を保有する*S. pneumoniae*はすでに91%である(Fig. 3)。つまり、小児のAOMや上気道感染症に関連する*S. pneumoniae*に対してmacrolide系薬はすでに効を失っているのが現状である。それでもmacrolide系薬はマイコプラズマ肺炎に対しては必要欠くべからざる抗菌薬であると

主張される医師も居られる。しかしながら、後述するが2011年に大流行したマイコプラズマ肺炎から検出された*M. pneumoniae*に対してmacrolide系薬はすでに87%に達している(III. 今後の肺炎マイコプラズマ感染症を考える1. マイコプラズマ肺炎と抗菌薬療法の原点を探る Fig. 6参照)。やはり、macrolide系薬は小児の気道感染症に関連する細菌に対してすでに効を失っていると言わざるをえない。

3番目の市販額としてquinolone系薬(16%)が示されている。一部のquinolone系薬(tosufloxacin:TFLX)が2009年に小児用製剤としてAOMと肺炎への適応が承認されたことによるものと解されるが、TFLXは2011年のマイコプラズマ肺炎の大流行に伴って*M. pneumoniae*に対するmacrolide系薬の耐性化が明らかになるに従って「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011」版ではTFLXが*M. pneumoniae*感染症に使用することが記載されたことによるものと思われる。しかし、quinolone系薬の*M. pneumoniae*感染症に対する適応については、少なからず問題が残されている。これも後述するが「III. 今後の肺炎マイコプラズマ感染症を考える2. マイコプラズマ肺炎に対する抗菌療法が与えた錯誤」を参照されたい。

いずれにしても小児のAOMや気道感染症の重要な起炎菌の一つである*H. influenzae*に対してmacrolide系薬は本質的に無効で、その代役としてTFLXがAOMに対して効を奏するとしても、小児用と解される顆粒製剤の年間市販額402億円のうち約253億円(63%)は*S. pneumoniae*と*H. influenzae*にかかわる感染症に役立つ抗菌薬として算出される。極言すれば、残りの約149億円は現存の抗菌薬療法に役立ったとはいえない抗菌薬であったことに該当する。ある意味では無駄な抗菌薬療法が現

状の医療のなかで行われていることを指摘しておきたい。

Fig. 5の右側には錠剤の販売実績を記した。その販売実績には年長児へ処方例も含まれているが、多くは成人に投与されたものと解される。左図の顆粒製剤の販売実績に比して約36倍の抗菌薬が販売されていることとともに、quinolone系薬(40%)、macrolide系薬(30%)が多く使用され、cephem系薬は27%程度となっている。つまり、cephem系薬に使用量は顆粒製剤の45%に比して少ないが、penicillin系薬やpenem/carbapenem系薬はさらに少ないことが示されている。成人においてquinolone系薬やmacrolide系薬が使用されている症例のなかには、恐らく慢性呼吸器疾患に対する長期投与例が含まれていると解されるが、それらの症例を含めたとしても*S. pneumoniae*と*H. influenzae*にかかわる感染症に役立つ抗菌薬は約8,756億円(60.8%)と算出され、残りの約5,646億円は*S. pneumoniae*と*H. influenzae*の抗菌薬療法には役立ったものでなかったことと解される。

いずれにしても、macrolide系薬の*S. pneumoniae*にも*M. pneumoniae*に対する耐性化の現状からは、macrolide系薬は本来の抗菌活性はすでに失っているのが現状である(1. 今後の肺炎球菌感染症を考える 5. Macrolide耐性*S. pneumoniae*にかかわる本邦の動静 参照)。すでに記したことを繰り返すが、すでに無効と判明された抗菌薬の販売や投与をそのままに放置していることには医療の倫理上の問題も浮かんでくる。すでに記したように本邦にも市販医薬品に対する再審査・再評価制度は存在している。しかし、その機能が十分に働いているとは思えない。国が保管する健康保険料を無駄なく活用するためには、抗菌薬の再評価制度はより厳正に行われるべきである。

## 7. AAPガイドラインのその後の動向

2004年、2013年に出されたAAPガイドライン<sup>145, 146)</sup>では、AOMの治療については38°C以上の発熱の有無と著明な耳痛の有無によって2分し、さらにpenicillin-allergyの症例は除外して、抗菌薬の投与が必要である症例を、1群:すでに抗菌薬療法を受けている群、2群:発症当初は対症療法のみで48~72時間経過しても改善されない群、3群:発症当初の抗菌薬投与後48~72時間経過しても改善されない群に大別して、推奨する抗菌薬を記している。

つまり1群と2群はともに38°C以上の発熱症例にはAMPC(90 mg/kg/day)+CVA(6.4 mg/kg/day)の高用量を10日間投与することを基本(以下AMPC/CVA<sub>10</sub>と略す)として、38°C以下の症例にはAMPC(80~90 mg/kg/day)のみを10日間投与することを標準療法(以下AMPC<sub>10</sub>と略す)としてある。3群についてはさらに2分し、38°C以下の症例にはAMPC/CVA<sub>10</sub>を推奨し、38°C以上の症例にはCTRX(50 mg/kg/day)の3日間

(以下CTRX<sub>3</sub>と略す)を推奨している。またpenicillin-allergyの症例を2分して、1群、2群はともに38°C以下の際にはCFDN、cefodoxime(CPDX)、cefuroxime(CXM)の経口用cephem系薬やazithromycin(AZM)、clarithromycin(CAM)のmacrolide系薬を推奨し、38°C以上の際にはCTRX<sub>3</sub>を推奨している。また3群の場合では38°C以下の際にCTRX<sub>3</sub>の投与、38°C以上の際には鼓膜切開が必要と記している。

また、将来の願望として①さらなる適切な診断法と治療法を確立すること、②新しい抗菌薬の継続的開発に期待すること、③AOMの原因となる生物体に対するワクチンの開発、それに加えて④AOMを防ぐための潜在的な手段に対する研究が必要と記している。言うなれば、将来に対する願望がきわめて重要と記しながら、その具体的な手段については記されていない。つまり、AAPガイドライン<sup>145, 146)</sup>が主たる目的とするところは、抗菌薬の登場以来、AOMや小児の上気道感染症に対して抗菌薬を処方することが当然のことと考えられていた医師達の理念をいかにして解きほぐすことにあったとも言えるものであった。

そのためAAPガイドラインではAMPC<sub>10</sub>にかかわるmetaanalysis<sup>148~150)</sup>を引用して、placebo投与群との間には有意差は認められず、例えば抗菌薬の投与が患児に有益であることを統計解析上有意であると立証するには、有益を1例得るには7~20症例に対し無駄な抗菌薬が投与されているなどの事例を挙げるとか、抗菌薬の投与は必要なしと判断された患児から乳様突起炎が惹起される症例は僅か0.59%<sup>151)</sup>程度にしかすぎないことなどの事例を示している。

多少皮肉な言い方をすれば、AAPガイドライン<sup>145, 146)</sup>では統計学上有意であると判定された治療方針については明記されているが、AAPガイドラインに従った治療法を加えても効果が得られなかった小児に対しては記されていない。僅かに、その際にはcephem系薬やmacrolide系薬を使用するなど記しているが、それらの抗菌薬療法は推奨に足る証拠はないと記しているにすぎない。

2013年Kaurら<sup>152)</sup>は生後6~36カ月以内にPCVの接種を受けているがAOMに罹患した症例に対してAMPC/CVA<sub>10</sub>を投与し、その後30日以内に再発した66名に対して検出しえた起炎菌をMLSTによって解析している。即ち、AMPC/CVA<sub>10</sub>投与終了後再発までの期間は1~7日後14例(21.2%)、8~15日後21例(31.8%)、16~22日後17例(25.8%)、および23~30日後14例(21.2%)と早期再発例が多いと記している。

また、初発時と同一であった起炎菌は*S. pneumoniae* 10例(15.2%)、*H. influenzae* 31例(46.9%)と*H. influenzae*において有意( $p < 0.0001$ )であったが、菌種が異なっていたのは*S. pneumoniae* 16例(24.2%)、*H. influenzae* 28例(42.4%)( $p = 0.04$ )であり、両菌ともかなりの変動が

みられていると記している。さらに、初回と再発時に検出された *S. pneumoniae* において PCG に対して  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上の MIC を示す菌株は初回 (40%) 再発時 (50%) であったが、 $\beta$ -lactamase 産生 *H. influenzae* が検出された菌株は初回 (51.6%), 再発時 (50.0%) となり、両菌の間には薬剤感受性には有意な変動はみられていないが、MLST 解析がなした菌で初発/再発が同種と判断されたのは *S. pneumoniae* (8/9; 88.9%), *H. influenzae* (8/21; 31.1%) で、新たな起炎菌による再発例が多いとも記している。

2003年イスラエルの Leibovitz ら<sup>153)</sup>も同様な報告をしている。即ち、抗菌薬が投与された 1,077 例の AOM のうち 108 例 (10.0%) において 28 日以内に再発が認められ、pulsed field gel electrophoresis では 29% が同型であったが、71% は異型であったと記している。また、このことから抗菌薬投与終了後 1 カ月以内に発症する AOM は recurrent AOM として、厳密な反復性中耳炎とは識別すべきであるとも記している。

いずれにしても AAP ガイドラインが推奨する AMPC/CVA<sub>10</sub> では意外にも初発と異なる菌種による再発例が多く、果たして AMPC/CVA<sub>10</sub> が妥当な治療法であったのか、鼻咽腔内に棲息する *S. pneumoniae* と *H. influenzae* の急速な菌交代現象として捉えている報告<sup>154)</sup>もあって、改めて AMPC/CVA<sub>10</sub> の投与方法については再検討の必要があると思われる。

2013年 Pichichero ら<sup>155)</sup>によって AMPC/CVA<sub>10</sub> 後にみられる再発性 AOM の実態を知るための臨床試験が行われている。即ち、初診時に鼓膜穿刺によって細菌検査が施行された患児を 2 群に分け、第 1 群は生後 6 カ月までの間には未罹患であった患児に対して初診時に細菌培養を実施し、その結果に応じて適宜抗菌薬を変更した 245 例を intervention group (Interv Group) とし、第 2 群は AOM の罹患歴は有するが細菌培養の結果にかかわらず抗菌薬の変更をしなかった 208 例を legacy control group (Legacy Group) とし、その他に第 3 群として細菌検査の有無にかかわらず AAP ガイドラインに沿った抗菌薬療法が実施された 1,020 例を Community control group (Commun Group) として設定し、3 群間の①再発性 AOM の罹患回数、② Otitis prone の発生率、③ Tympanostomy tube surgery 施行の有無について検討した報告である。

即ち Interv Group と Legacy Group はともに AMPC/CVA<sub>10</sub> を 5 日間に限って投与することを原則としてあるが、Interv Group では細菌培養 2 日後で PRSP と判明した症例は CTRX<sub>3</sub> に変更し、さらに 19A 型菌と判明された際には levofloxacin (LVFX) 20mg/kg/day/10day 投与に変更してある。Legacy Group では 30 日以内に抗菌薬療法の経歴がある患児や化膿性 AOM に罹患した経歴のある患児には Interv Group と同様に CTRX<sub>3</sub> に変更す

ることに設定している。Commun Group では AAP ガイドラインに従って AMPC<sub>10</sub> で投与されているが、2 日経過しても改善されない際には AMPC/CVA<sub>10</sub> に変更することが設定されている。しかし、その他に 14 日経過しても初診時の鼓膜所見に変化がみられない症例、あるいは再発性 AOM が惹起された症例に対しても AMPC/CVA<sub>10</sub> が再度投与されている。また、いずれの群においても悪化した際には tympanostomy tube surgery が施行されることも条件となっている。複雑であるが臨床の現場ではありえることをふまえた臨床試験である。

結果は①の AOM の罹患回数は Interv Group 186 回 (87.7%), Legacy Group 203 回 (97.6%), Commun Group 1,817 回 (178.1%) で 3 群間に有意差は認められないが Commun Group で多い傾向にあることが示されている。②の otitis prone の発生率は Interv Group 15 例 (5.9%), Legacy Group 30 例 (14.4%), Commun Group 278 例 (27.3%) と明らかな有意差 ( $p < 0.0001$ ) が認められている。③の tympanostomy tube surgery 施行例もまた Interv Group 6 例 (2.4%), Legacy Group 13 例 (6.3%), Commun Group 151 例 (14.8%) と明らかな有意差 ( $p < 0.0001$ ) が認められている。

いずれにしても、AOM に対する AMPC<sub>10</sub> や AMPC/CVA<sub>10</sub> による投与方法では、再発性 AOM や otitis prone に移行することが多いのみならず、悪化して tympanostomy tube surgery を施行せざるをえない症例が多いことは明らかであった。結論的に言えば AMPC/CVA の投与は 5 日間程度であっても多くの症例にとっては十分であるが、いずれも初診時に鼓膜穿刺による細菌培養を実施し、起炎菌を確かめて早期に最も適合する抗菌薬を投与することによって、otitis prone にいたる確率を減らすことが示されたことになる。しかし、初回投与の抗菌薬が AMPC 以外の抗菌薬であっても同様な経過を辿るかは不明なことで、また AAP ガイドラインでは AMPC が無効の際には CTRX<sub>3</sub> の筋注あるいは点滴静注を推奨しているが、本邦においてはすでに CTRX に耐性を示す *S. pneumoniae* も *H. influenzae* も多く、果たして効を奏するのか疑問である。さらに 19A 型の *S. pneumoniae* が検出されている際には LVFX を 10 日間投与しているが、投与期間をも含めて小児に対する安全性に対する問題も残る。

## 8. AOM に対する抗菌薬療法の再検討とワクチンの開発について

すでに述べてきたように、本邦の PRSP や BLNAR の広範な出現は、本邦特有の医療制度に依存して多くの国民が経口 cephem 系薬の恩恵を受けたことに由来する (1. 今後の肺炎球菌感染症を考える 2. 本邦における薬剤耐性 *S. pneumoniae* の「成りあい」参照)。一方、乳幼児期に鼻咽腔に常在する *S. pneumoniae* や *H. influenzae*

Table 3. Trends of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* in nasopharynx bacterial flora at the time of amoxicillin or amoxicillin/clavulanate administration (Aged 6 yr and below)

Organism	Days after treatment start	No. of cases	Detection rate (%)		Bacteria detection pattern <sup>a)</sup>				McNemer test
			Initial examination	Reexamination	Lower row, bacteria incidence rate and bacteria disappearance rate				
					(-) → (-)	(-) → (+)	(+) → (+)	(+) → (-)	
<i>S. pneumoniae</i>	2-5	48 (7) <sup>b)</sup>	29 (60%)	12 <sup>c)</sup> (25%)	19 (1) 2/21 = 9.5%	2 (1)	11 (2) 18/26 = 62.1%	18 (4)	P = 0.0016 (**)
	6-10	31 (7) <sup>b)</sup>	22 (71%)	11 <sup>d)</sup> (35%)	9 (0) 2/18 = 18.2%	2 (0)	9 (4) 13/22 = 59.1%	13 (3)	P = 0.0196 (*)
	≥11	27 (15) <sup>b)</sup>	19 (91.7%)	12 <sup>e)</sup> (53.3%)	6 (2) 2/5 = 40.0%	3 (0)	9 (8) 6/5 = 54.5%	13 (3)	P = 0.1922
<i>H. influenzae</i>	2-5	48 (7) <sup>b)</sup>	14 (29%)	10 (21%)	26 (2) 8/34 = 23.5%	8 (4)	2 (0) 12/14 = 85.7%	12 (1)	P = 0.9953
	6-10	31 (7) <sup>b)</sup>	15 (48%)	11 <sup>d)</sup> (35%)	12 (3) 6/18 = 33.3%	6 (0)	5 (2) 10/15 = 66.7%	10 (2)	P = 0.9065
	≥11	27 (15) <sup>b)</sup>	18 (67%)	10 <sup>f)</sup> (37%)	8 (7) 5/13 = 38.5%	5 (2)	5 (2) 13/18 = 72.2%	13 (5)	P = 0.1979

a) (-) → (-), continue in the negative state, (-) → (+) new appearance, (+) → (+), continue in the positive state, (+) → (-), disappearance; b) The No. of cases using ampicillin/clavulanate; c) In 1 case 2 bacteria with different resistance detected, in 1 case microbial substitution by a bacterium with different resistance; d) In 2 cases microbial substitution by a bacterium with different resistance; e) In 1 case microbial substitution by a bacterium with different resistance; f) In 4 cases microbial substitution by a bacterium with different resistance; (\*\*), P < 0.01; (\*), P < 0.05

(Konno et al: J Infect Chemother. 2006; 12: 305-330)

は AOM や急性気道感染症の発症と相まって免疫の生成に大きく関与する細菌である。それらの細菌が経口抗菌薬の洗礼を受けて耐性化した *S. pneumoniae* や *H. influenzae* は乳幼児の鼻咽腔に棲息し、時に AOM や肺炎を含む急性気道感染症の病因となる状況は、基質の疾患を有する患者において発症する腸内細菌科にかかわる多剤耐性菌とは別な意味での小児における深刻な問題である。

前項で述べたように、AOM にかかわる AAP ガイドライン<sup>145, 146)</sup>では、将来の願望としては①さらなる適切な診断法と治療法の確立、②新しい抗菌薬の継続的開発、③ AOM の原因となる多くの生物体に対するワクチンの開発、④ AOM を防ぐ潜在的な手段の研究の 4 点を指摘しているが、現状における究極の治療法としては抗菌薬の全身投与と鼓膜切開以外に信頼に足る方策はないと記している。

この際、AOM に対する抗菌薬療法については、もう少し視点を変えた投与法を検討する必要があるのではなからうか。すでに前項で記したように、AOM による otitis prone の発症率は AAP ガイドライン<sup>145, 146)</sup>によって推奨される AMPC/CVA<sub>10</sub> では 27.3% と意外と高く、AMPC/CVA<sub>10</sub> を 5 日間に限定した投与法では 14.4%、鼓膜穿刺培養 2 日目の検出細菌によって適合する抗菌薬に切り替えれば 5.9% (15/254) と有意に減少することが Pichichero ら<sup>155)</sup>によって示されている。しかし、問題は鼓膜穿刺培養によって検出された細菌に十分な感受性を有する抗菌薬は、それぞれの国によって事情が異なることに

ある。さらに、AMPC/CVA<sub>10</sub> の施行で 1 カ月後に再発する症例の約 60% は新たな細菌による感染であることも Kaur ら<sup>152)</sup>によって示されている。ことに本邦のように *S. pneumoniae* や *H. influenzae* の耐性化が約 80% に達している現状において、十分な感受性を有する抗菌薬を選ぶことはきわめて困難である。

AMPC/CVA<sub>10</sub> の投与法に限らず、再発性 AOM が生ずる誘因には eustachian tube 開口部周辺における鼻咽腔内細菌叢に激しい菌交代が生ずることが考えられる。念のために、非対照試験ではあるが本邦で開催された「PRSP・BLNAR 研究会・分科会 上気道細菌叢」(1997 年～2000 年)において集積された AOM に主要な抗菌薬が投与された際の上咽頭細菌叢の変動を調べた成績<sup>156)</sup>のなかから *S. pneumoniae* と *H. influenzae* について調べた成績に限って Table 3 と Table 4 に示した。これらの表にみられるように、抗菌薬投与時の鼻咽腔内細菌叢の継時的変動は、検出されないままである菌 (-) → (-)、新たに出現した菌 (-) → (+)、消失しない菌 (+) → (-) あるいは消失する菌 (+) → (-) など Kaur ら<sup>152)</sup>が記したように目まぐるしく変動する。これらの菌種は恐らく投与された抗菌薬の濃度が十分に浸透しない鼻咽腔上皮細胞の間隙に colony を形成していたのか、biofilm あるいは paracytosis からの遊離に由来するものと思われるが、その際の細菌の増減と抗菌薬の効果は McNemer test で判別できる。

即ち、Table 3 に示す AMPC と AMPC/CVA の効果

Table 4. Trends of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* in nasopharynx bacterial flora at the time of cefditoren-pivoxil administration (Aged 6 yr and below)

Organism	Days after treatment start	No. of cases	Detection rate (%)		Bacteria detection pattern <sup>a)</sup>				McNemer test
			Initial examination	Reexamination	Lower row, bacteria incidence rate and bacteria disappearance rate				
					(-) → (-)	(-) → (+)	(+) → (+)	(+) → (-)	
<i>S. pneumoniae</i>	2-5	46	34 (74%)	29 <sup>b)</sup> (63%)	8 4/12 = 33.3%	4	25 9/34 = 26.5%	9	P = 0.5345
	6-10	45	36 (80%)	30 <sup>c)</sup> (67%)	5 8/13 = 61.5%	8	22 14/36 = 38.9%	14	P = 0.07528
	≥11	39	26 (74%)	23 <sup>d)</sup> (59%)	9 5/14 = 35.7%	5	18 11/29 = 37.9%	11	P = 0.5774
<i>H. influenzae</i>	2-5	46	18 (39%)	6 <sup>e)</sup> (13%)	26 3/29 = 10.3%	3	3 17/20 = 85.0%	17	P = 0.0073 (**)
	6-10	45	15 (33%)	9 <sup>f)</sup> (20%)	29 3/32 = 9.4%	3	6 12/18 = 66.7%	12	P = 0.0777
	≥11	39	15 (38%)	14 <sup>g)</sup> (37%)	17 9/26 = 34.6%	9	5 11/16 = 68.8%	11	P = 0.3539

a) (-) → (-), Continue in the negative state; (-) → (+), New appearance; (+) → (+), Continue in the positive state; (+) → (-), Disappearance; b) In 1 case 2 bacteria with different resistance detected; c) In 4 cases microbial substitution by a bacterium with different resistance; d) In 1 case 2 bacteria with different resistance detected, 1 case 3 bacteria with different resistance detected, in 1 case microbial substitution by a bacterium with different resistance; e) In 2 cases 2 bacteria with different resistance selected, in 1 case microbial substitution by a bacterium with different resistance; f) In 3 cases 2 bacteria with different resistance selected, in 1 case microbial substitution by bacterium with different resistance; g) In 1 case 2 bacteria with different resistance selected, in 2 case microbial substitution by bacterium with different resistance; (\*\*), P < 0.01

(Konno et al: J Infect Chemother. 2006; 12: 305-33)

Table 5. Trends of *S. pneumoniae* in the nasopharynx bacterial flora at the time of an antibacterial drug medicating AOM (Comparison of Tebipenem-PI versus Cefditoren-PI)

Organism	Days after treatment start	No. of cases	Detection rate (%)		Bacteria detection pattern <sup>a)</sup>				McNemer test
			Initial examination	Reexamination	Lower row, bacteria incidence rate and bacteria disappearance rate				
					(-) → (-)	(-) → (+)	(+) → (+)	(+) → (-)	
Tebipenem-pivoxil	3	109	95 <sup>b)</sup> (87.2%)	26 <sup>c)</sup> (23.9%)	25 5/30 = 16.7%	5	21 74/95 = 77.9%	74	P < 0.0001 (**)
	7 (The end of administration)	109	95 <sup>b)</sup> (87.2%)	28 <sup>c)</sup> (25.7%)	25 5/30 = 16.7%	5	23 72/95 = 75.8%	72	P < 0.0001 (**)
	7th days after the end of administration	12	11 <sup>c)</sup> (91.7%)	7 (53.3%)	3 2/5 = 40.0%	2	5 6/5 = 54.5%	6	P = 0.1573
Cefditoren-pivoxil	3	94	87 <sup>d)</sup> (92.6%)	81 <sup>f)</sup> (23.9%)	22 9/31 = 29.0%	9	72 15/87 = 17.2%	15	P = 0.2207
	7 (The end of administration)	64	87 <sup>d)</sup> (92.6%)	79 <sup>g)</sup> (25.7%)	13 18/31 = 58.1%	18	61 26/87 = 29.9%	26	P = 0.2278
	7th days after the end of administration)	6	5 (83.3%)	6 <sup>c)</sup> (100%)	2 2/4 = 50.0%	2	4 1/5 = 20.0%	1	P = 0.1573

a) (-) → (-), continue in the negative state, (-) → (+), new appearance, (+) → (+), continue in the positive state, (+) → (-), disappearance; b) In 8 cases 2 bacteria with different resistance type and capsule type detected.; c) In 1 case 2 bacteria with different resistance type and capsule type detected; d) In 7 cases 2 bacteria with different resistance type and capsule type detected, in 1 case 3 bacteria with different resistance type and capsule type detected; e) In 2 cases 2 bacteria with different resistance type and capsule type detected; f) In 5 cases 2 bacteria with different resistance type and capsule type detected; g) In 6 cases 2 bacteria with different resistance type and capsule type detected; (\*\*), P < 0.01

(This table combines data from the following reports: Suzuki et al. Jpn J Chemother. 2009; 57 Suppl 1: 167-85)

は *S. pneumoniae* の有意な変動は投与開始後2~5日間 (p = 0.0016) においてみられているが, *H. influenzae* では有意な変動がみられず, 初期の培養で検出された菌の残存

とともに新たな菌種が検出されていることが示されている。Table 4 に示す CDTR-PI の投与では *S. pneumoniae* の有意な変動はみられず, *H. influenzae* では投与開始2~

Table 6. Trends of *H. influenzae* in the nasopharynx bacterial flora at the time of an antibacterial drug medicating AOM (Comparison of Tebipenem-PI versus Cefditoren-PI)

Organism	Days after treatment start	No. of cases	Detection rate (%)		Bacteria detection pattern <sup>a)</sup>				McNemer test
			Initial examination	Reexamination	Lower row, bacteria incidence rate and bacteria disappearance rate				
					(-) → (-)	(-) → (+)	(+) → (+)	(+) → (-)	
Tebipenem-pivoxil	3	109	79 <sup>b)</sup> (72.5%)	69 <sup>c)</sup> (63.3%)	28 15/43 = 34.9%	15	54 25/79 = 31.6%	25	P = 0.1138
	7 (The end of administration)	109	79 <sup>b)</sup> (72.5%)	69 <sup>d)</sup> (63.3%)	30 13/43 = 30.2%	13	56 23/79 = 29.1%	23	P = 0.0956
	7th days after the end of administration)	12	7 (58.3%)	10 <sup>d)</sup> (83.3%)	3 5/8 = 82.5%	5	5 2/7 = 28.6%	2	P = 0.2568
Cefditoren-pivoxil high-dose	3	94	57 (60.6%)	36 (38.3%)	41 10/51 = 19.6%	10	26 31/57 = 54.4%	31	P = 0.0010 (**)
	7 (The end of administration)	64	57 (60.6%)	39 (41.5%)	37 14/51 = 27.5%	14	25 32/57 = 56.1%	32	P = 0.0080 (**)
	7th days after the end of administration)	6	5 (83.3%)	7 (116.7%)	0 3/3 = 100%	3	4 1/5 = 20.0%	1	P = 0.3173

a) (-) → (-), continue in the negative state, (-) → (+), new appearance, (+) → (+), continue in the positive state, (+) → (-), disappearance; b) In 2 cases 2 bacteria with different resistance type detected.; c) In 4 cases 2 bacteria with different resistance type detected; d) In 1 case 2 bacteria with different resistance type detected; (\*\*), P < 0.01

(This table combines data from the following reports: Suzuki et al. Jpn J Chemother. 2009; 57 Suppl 1: 167-85)

5日間において有意な変動 ( $p=0.0073$ ) がみられていることになる。つまり、抗菌薬の投与において上咽頭の細菌叢に有意な変動が生ずるのは、きわめて良好な感受性と殺菌性を有する抗菌薬が投与された際のみで、しかも投与開始後2~5日間に限られていることが示されたことになる。

このような抗菌薬投与後の鼻咽腔内細菌叢の変動はtebipenem-pivoxil (TBPM-PI) の臨床開発の際にCDTR-PIとの二重盲検比較試験においても示されている。即ち、TBPM-PI投与例 (Table 5) の投与開始3日目では有意な変動がみられたのは *S. pneumoniae* のみで (初期検出菌の消失率77.9%, 新たな菌の検出率16.7%,  $p<0.0001$ ), *H. influenzae* では有意な変動がみられていない (初期検出菌に消失率31.6%, 新たな菌の検出率34.9%,  $p=0.1138$ )。

それに比してCDTR-PI投与例 (Table 6) の投与開始3日目では有意な変動がみられたのは *H. influenzae* のみで (初期検出菌の消失率54.4%, 新たな菌の検出率19.6%,  $p=0.0010$ ), *S. pneumoniae* では有意な変動がみられていない (初期検出菌に消失率17.2%, 新たな菌の検出率29.0%,  $p=0.2207$ )。つまり、前述のAMPC/CVAとCDTR-PIとの比較実験と同様に、この際は抗菌薬投与後3日目においてみられていることが示されたことになる。

これらの実験結果を参照にすると、少なくともAOMに対する抗菌薬療法についてはAMPCやTBPM-PIのように *S. pneumoniae* に鋭い感受性と殺菌性を有する抗菌薬を投与する期間は3日間として、後に残る有意な変動がみられなかった *H. influenzae* に最も感受性が優れた

CDTR-PIに切り替えて5日間程度投与することのほうが、最も合理的な抗菌薬投与方法であるとも考えられる。つまり、AOMにおいて最も合理的と考えられる抗菌薬投与方法は、現状の多くのガイドラインが有効と考えられる抗菌薬はすべて同格として記されていることと大きく異なる点にある。ある意味では、いずれの抗菌薬を優先的に選択したほうがbenefitであるとの見解が示されたものとも考えられる。

現状において、TBPM-PIの臨床の導入については、経口用carbapenemであったことも考慮に入れて、その適応は「小児のAOMと肺炎」に限られ、添付文書には「(略)本剤の使用に際しては、他の抗菌薬による治療効果が期待できない症例に限る」の記載とともに「(略)本剤の投与期間は、7日間以内を目安とし、耐性菌に発現等を防ぐために、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめる」と記されている。しかし、TBPMの *S. pneumoniae* と *H. influenzae* に対する感受性や殺菌性については既存の経口抗菌薬に比して最も優れていることは、すでに紺野<sup>126)</sup>や千葉<sup>127)</sup>の報告によって明らかである。つまり、*S. pneumoniae* に最も優れた感受性と殺菌性を有するTBPM-PIやAMPCをAOMの初期3日間に限って投与し、その後の5日間に限って再発性AOMの頻度の高い *H. influenzae* に優れた感受性を有するCDTR-PIを投与するほうが再発性AOMの発症率を減少させることも考えられる。さらにきわめて短期間の投与であれば、AMPC耐性菌はすでに出現しているが、*S. pneumoniae* も *H. influenzae* に耐性を生ずるTBPM耐性菌を防止することに役立つかもしれない。このような視点を



Table 7. Antigen-specific proteins other than the examined capsular polysaccharide object

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
• LytB (pneumococcal murein hydrolases)	Giudicelli S, et al. <sup>177)</sup>
• Ply (pneumolysin)	Lock RA, et al. <sup>178)</sup>
• PspA (pneumococcal surface protein A)	Langermann S, et al. <sup>179)</sup>
• PsaA (pneumococcal adhesin A)	Sampson JS, et al. <sup>180)</sup>
• PcpA (a choline-binding protein)	Sanchez-Beato AR, et al. <sup>181)</sup>
• CbpA (choline-binding protein A)	Ogunniyi AD, et al. <sup>182)</sup>
• Pht (pneumococcal histidine triad proteins)	Adamou JE, et al. <sup>183)</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	
• P1 (Haemophilus autotransporter protein)	Bolduc GR et al. <sup>184)</sup>
• P2 (Haemophilus autotransporter protein)	Vogel L, et al. <sup>185)</sup>
• P4 (Haemophilus autotransporter protein)	Green BA, et al. <sup>186)</sup>
• P5 (Haemophilus autotransporter protein)	Munson RS Jr, et al. <sup>187)</sup>
• P6 (Haemophilus surface protein)	Murphy TF, et al. <sup>188)</sup>
• HMW1/HMW2 (high-molecular-weight, periplasm)	Barenkamp SJ. <sup>189)</sup>
• Hia (Haemophilus influenzae adhesin)	Barenkamp SJ, et al. <sup>190)</sup>
• Protein D (Haemophilus surface protein)	Akkoyunlu M, et al. <sup>191)</sup>
• TbpB (Transferrin-binding protein b)	Webb DC, et al. <sup>192)</sup>
• D15 (CDP-diglyceride synthetase)	Loosmore SM, et al. <sup>193)</sup>
• OMP26 (autotransporter, actin-binding protein)	Kyd JM, et al. <sup>194)</sup>

Text in blue: Protein considered to be the common antigen

変えた抗菌薬の投与法の検討は AOM に類似した市中急性気道感染症においても同様なことが言えるのかもしれない。経口抗菌薬による耐性菌の出現を防止するために、いかなる投与法が役立つのか、その検証をすることもまた、日本化学療法学会の重要な責務である。

いずれにしても、鼻咽腔周囲の粘膜層に付着した細菌は線毛上皮細胞によって体外に運び出される。しかし、その間隙には杯細胞と非線毛円柱上皮細胞の他に非角化性重層扁平上皮細胞も介在する。さらに、時にはウイルス感染等によって破壊された跡に露出する基底細胞や結合組織も点在する。その間において鼻咽腔常在の細菌は adhesin を産出して定着し、やがては colony から biofilm<sup>157-161)</sup> を形成するのみならず、そのほかに macropinocytosis や paracytosis として組織内に侵入<sup>157-161)</sup> する細菌もある。言うなれば、AOM や小児急性気道感染症において生ずる細菌感染症は鼻咽腔に棲息する細菌が病原を發揮するにいたる機会をいかにして阻止するかということに尽きる。

これらの biofilm<sup>157-161)</sup> や組織内侵入にかかわる研究<sup>162-168)</sup> や、それに対応する宿主側の免疫応答にかかわる研究、あるいはそれらに関する総説<sup>169-176)</sup> も数多くあるが、これらの研究が目的とする究極のところには *S. pneumoniae* や *H. influenzae* が保有する莢膜多糖体に依存せずに、すべての *S. pneumoniae* や *H. influenzae* に対応するワクチンを開発するところにある。Table 7 に莢膜多糖体以外にワクチンに利するとして探索された主な特異抗原<sup>177-194)</sup> を記したが、これらの抗原のなかには動物実験では殺菌効果や biofilm 抑制効果などが認められたものも

あるが、ヒトで一応の成果が認められたのは protein D (PD) のみで、adjuvant として *S. pneumoniae* の莢膜多糖体によるワクチン (PHiD-CV)<sup>195)</sup> に用いられている。PHiD-CV の効果は開発初期の治験報告<sup>195)</sup> によると、AOM から検出される *S. pneumoniae* については有意に減少率 ( $p < 0.001$ ) が認められ、NTHi においても有意な減少率 ( $p = 0.041$ ) とは言えないが、改善の傾向が認められている。

*H. influenzae* が保有する PD は大腸菌が保有する phosphodiesterase をコードする遺伝子 *GlpQ* と 67% の相同性を有する蛋白<sup>196)</sup> で、1991 年に *H. influenzae* の P1 から P6 にいたる蛋白とは異なる特異的蛋白として認識<sup>191)</sup> されている。爾來 10 数年を経てヒトのワクチンとして臨床に活用されるにいたっているが、その間の経緯としては 1989 年に Wallace ら<sup>197)</sup> によって提言された “antigen stimulation of gut-associated lymphoid tissue” (GALT) に基づいた実験系が組み立てられている。即ち、気道内に棲息する NTHi をクリアランスするには、オプソニン活性を担う特異的 CD4<sup>+</sup> Helper T cell と cytokine responses に刺激を与えて多核白血球を活性化させることが重要と考え、ラットの腹部に小切開を加えて Peyer 板に PD を直接接種し、14 日後に気管内にブースターとして PD を注入する実験ラットを作成している。そして、21 日後に実験ラットの肺内に気管経由で NTHi の生菌を注入して、肺内の生菌を 4 時間後に測定することなど試行錯誤<sup>193, 198, 199)</sup> が行われている。

その他に *S. pneumoniae* については Cyclic di-GMP などを活用した mucosal vaccine adjuvant<sup>200-205)</sup> の研究も進

められているが成功にはいたっていない。いずれにしても、莢膜型特異的抗原に依存しない *S. pneumoniae* や NTHi に有効であるワクチンの開発は、未だ実らずにあると言わざるをえない。

加えて、これらの研究論文を閲覧しても、本邦の研究者による発表がきわめて少ないことに気付く。本邦の感染症関連の研究者は新たな耐性菌の突然の出現などがマスコミ等によって大々的に報ぜられると、一様にその耐性機序を解明することには熱心であるが、それらの耐性菌を克服する抗菌薬を追究する研究にはいたっていないのが現状である。言うなれば、本邦の医療体制では臨床家自らが手を下して深く研究する余裕も雰囲気も醸し出されていないことを意味する。また、これらの研究を遂行するには文科省の科学研究費に依存する以外に研究費を捻出する手立てを講ずることが困難であることもある。加えて、科研費の恩恵を受けるには現状の trend に見合う研究題目でなければ受け入れられる確率が低い。

耐性菌の問題とは別に otitis prone については新たな問題が提起されている。それは HIV 感染症の流行とともに引き起こされた免疫のメカニズム<sup>206)</sup>とも関連する。2014年 Pichichero ら<sup>175, 206)</sup>は生後6~24カ月の反復性中耳炎に罹患した乳幼児から得られた血清を、厳密に otitis prone と診断される症例 (sOP と略す) 34例と同月齢に該当する症例 (non-sOP) 34例の2群について、乳幼児期に定められている諸々のワクチン接種後の感染防御能を滴定力価として調べ、その持続状況を調べている。結果は DPT ワクチンにかかわる抗体の持続については両群間に有意な差は認められないが、sOP 群の polio I, II と Hib の抗体のみならず、PCV に含まれる type 6B と 14 の抗体の持続は感染防御能の滴定力価に及ばないと報告している。

さらに、次世代ワクチンの候補となりえる抗原としては、*S. pneumoniae* の PspA, PcpA, PhtD, PhtE (Pht は pneumococcal histidine triad proteins の略称)、Ply (non-toxic pneumolysin derivative) および LytB (murein hydrolases) 等も考えられるとする報告<sup>207, 218)</sup>、また *H. influenzae* については PD, OMP26 および P6 の抗体を調べて、それらの抗体の反応は sOP において劣っていると記している報告<sup>209, 210)</sup>もある。

また、上記の *S. pneumoniae* と *H. influenzae* の特異的抗原を末梢血中の単核細胞に刺激を与えると、sOP においては CD4 T-cell にかかわる Interferon  $\gamma$ , IL-2, IL-4 および IL-17a を生産する CD45RA の機能が弱める傾向があるとすると報告<sup>211)</sup>もある。また、CD4 T-cell の反応にかかわる IL-2 は幼児では CD45RA- ではなく CD45RA+ によって特異的に生産されるとする説<sup>289)</sup>もある。つまり、sOP の成因を生体側の細胞レベルである cytokine に踏み込んだ研究も進められているが、Pichichero による sOP の患児 700 名のうち 40 名以上 (約 5.9%) は一種の

免疫不全状態にあるとする説明<sup>175)</sup>を、CD45 T-cell の memory response の異常にすべてを帰することには無理があるようである。

いずれにしても、mucosal vaccine adjuvant にかかわるワクチンの開発は抗菌薬の開発に代わって必ず成就しなければならぬ課題である。化学合成による抗菌薬の開発が限界の状況にあっては、新規の機序に基づくワクチンの開発は、今後の人類の生存にかかわる一大事業のはずである。しかし、本邦をはじめとして世界の研究は遅々として進まないのみならず、その共有すべき認識が世界中の人々には行き渡っていないと言わざるをえない。

## 9. AOM や小児急性気道感染症に対するワクチン以外の抗感染療法は？

現状では注目はされていないが、反復性中耳炎を防止する方策とも考えられる報告もある。1998年 Brook ら<sup>213)</sup>は 50 名の AOM に対して AMPC/CVA と cefdinir (CFDN) による比較試験を実施している。結果は臨床効果に有意差は認められなかったが、CFDN 投与群において  $\alpha$ -streptococci, *Peptostreptococcus anaerobius* および *Prevotella melanigenica* 等の鼻咽頭常在細菌が有意に持続しており、再発性中耳炎の防止には CFDN のほうに利があると報告している。ある意味では、PC 系抗菌薬より cephem 系薬の口腔内常在細菌に対する感受性はやや劣るために、cephem 系薬投与後のほうが口腔内常在細菌を残存することを有利とする逆手に取った報告である。抗菌薬の投与においては感受性がより良好な抗菌薬が選択されるが、そればかりではない theory が示されたものである。

Brook らの報告の根拠には、1990年 Faden ら<sup>214, 215)</sup>によって指摘された幼児期に AOM に罹患する鼻咽腔から検出される  $\alpha$ -streptococci は健常児のそれに比して有意に低く (65% vs 22%  $p > 0.001$ )、逆に *H. influenzae* (95% vs 65%  $p > 0.001$ )、*S. pneumoniae* (91% vs 52%  $p > 0.005$ )、*M. catarrhalis* (86% vs 52%  $p > 0.001$ ) などの3菌種の検出頻度が高いのみではなく検出量も異常に多く、それが反復性中耳炎に繋がっているとする報告がある。つまり、口腔内常在細菌叢にみられる干渉現象に注目を置いた論文である。

本邦においても同様な現象と考えられる報告がある。2004年中山ら<sup>216)</sup>は *S. pyogenes* による咽頭炎・扁桃炎に罹患した小児 622 例を対象にして経口抗菌薬投与後における *S. pyogenes* の除菌率を比較している。結果は CDTR-PI (149/158, 94.3%)、AMPC (98/110, 89.1%)、CFPN-PI (11/128, 86.7%)、CAM (63/75, 84.0%) となり、CDTR-PI の除菌率が有意に優れていると記している。つまり、AMPC も CDTR もともに *S. pyogenes* に対する感受性は優れているが、口腔内常在のレンサ球菌に対する MIC は AMPC に比して CDTR のほうがやや劣っている

ことから、口腔内常在レンサ球菌は残存し、それらの口腔内レンサ球菌によって生ずる干渉現象が *S. pyogenes* の除菌率を高めていることを意味するのかもしれない。いずれにしても MIC が良好な抗菌薬のほうが好んで臨床で使用される theory に反する抗菌薬療法に対する警告である。ただし、Brook ら<sup>213)</sup>が示した AOM に対する CFDN の効能は、本邦では AOM の起炎菌の大半である *H. influenzae* に耐性菌が出現している現状においても同様な効果が得られるとは限らないと思われる。

口腔内常在レンサ球菌が *S. pyogenes* の発育を抑制することは 1969 年に Sanders<sup>217)</sup>によってすでに記されている。1985 年増田<sup>218)</sup>は口腔内常在レンサ球菌の *Streptococcus mitis* と *Streptococcus sanguis* が産生する bacteriocin は *S. aureus* の一部を選択的に溶菌するが、*S. pyogenes* と *S. pneumoniae* を選択的に溶菌するのは *Streptococcus salivarius* が産生する bacteriocin であると記している。

口腔内常在レンサ球菌を鼻腔内に噴霧して、AOM の再発防止を目的とした無作為二重盲検試験が 2001 年に Roos ら<sup>219)</sup>によって行われている。用いた口腔内常在レンサ球菌は *S. sanguis*, *S. mitis* および *S. oralis* で  $5 \times 10^8$  CFU/mL をスキムミルクに懸濁 (placebo はスキムミルクのみ) したもので、1 日 2 回 10 日間鼻腔内にスプレーで 3 回噴霧し、2~3 週の休業後、再度 10 日間スプレーで投与して、AOM 再発の有無を 3 カ月間にわたって追跡したものである。結果は再発しなかった症例は噴霧群 (22/53 : 42%), placebo 群 (12/55 : 22%) ( $p=0.02$ ), 再発例では噴霧群 (21/53 : 40%), placebo 群 (28/55 : 51%) ( $p=0.04$ ) であったと記している。ただし、この試験のプロトコルには、① Otitis prone に該当する症例で 1 カ月以内の再発経歴のある小児には AMPC/CVA を 10 日間投与、②再発経歴のない小児には penicillin V を 10 日間投与すると記されていた。そのこともあって「この試験を果たして無作為二重盲検試験と言えるのか」あるいは「確かな安全性を確認せずに試験を実施するには倫理的に問題がある」というクレーム<sup>220, 221)</sup>があった反面、「Bacteriotherapy : the time has come」とする激賞や「NTHi は抗菌薬が使用されてから病原を發揮されてきた菌である。常在菌の生菌を利用して何が悪いのか」というような激しい擁護論<sup>222)</sup>も交錯している。

残念ながら、この論文以降に口腔内常在細菌を用いた otitis prone に対する臨床試験は見当たらない。しかし、増田の論文<sup>218)</sup>によれば Roos ら<sup>219)</sup>が試験に用いた口腔内レンサ球菌が産生する bacteriocin は *S. aureus* の発育を抑制するが、*S. pneumoniae* の発育を選択的に抑制する細菌でないことになる。ただし、増田の論文<sup>218)</sup>は口腔内常在レンサ球菌が産生する bacteriocin が NTHi の発育を抑制することを確証するにはいたっていない。仮に NTHi の発育を抑制する bacteriocin を産生する細菌を口腔内常在細菌叢から見出すことができたなら、その細菌

をも含めた試験を行えば、Roos ら<sup>219)</sup>の試験はより有意な結果が得られたのかもしれない。残念ながら NTHi を確実に溶菌する bacteriocin を口腔内常在細菌のなかに見出されたとする報告は今までの文献には見当たらない。

NTHi を 93% 溶菌する phage としては Hib より誘発される haemocin (HMC)<sup>223)</sup>が知られている。HMC は NTHi に形質導入することは可能であるが、形質導入された NTHi は莢膜を発現するが、HMC を発現しない菌<sup>224)</sup>となる。その反面、HMC は大腸菌をはじめとする腸内細菌科に属するグラム陰性桿菌をも溶菌する<sup>225)</sup>。つまり、NTHi を溶菌する bacteriocin は腸管内に棲息するグラム陰性桿菌から容易に見出すのかもしれないが、それに該当するグラム陰性桿菌を上咽頭細菌叢から見出されないことが、NTHi が成人にいたるまで鼻咽腔内に棲息している原因なのかもしれない。また、Hib を幼若マウスの鼻腔内に接種すると、Hib から誘発された HMC によって鼻腔内に棲息する NTHi は殺戮され、そのことが Hib の組織内侵入が容易となり、それがインフルエンザ菌性髄膜炎を発症の原因であると推論している報告<sup>225)</sup>もある。いずれにしても NTHi を溶菌する bacteriocin にかかわる研究はここで途切れている。今後とも研究の余地があるはずである。

Bacteriocin あるいは bacteriophage が感染症の予防や赤痢菌の治療薬として検討<sup>226, 227)</sup>されたのは 1917 年頃である。しかしながら、臨床への応用が本格的に検討<sup>228, 229)</sup>されたのは 21 世紀に入ってからのもので、そこには多剤耐性菌の出現に代わる治療薬を見出すためにあることであった。例えば、社会的に問題となった vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) に対応する治療薬として、マウスの腹腔内感染実験後 48 時間で死にいたる VRE に対して、同菌から誘発された phage を 45 分以内に腹腔内に注入すれば、100% 救命できるとする報告<sup>230)</sup>などである。しかし、この動物実験は腸管内に定着した VRE に対して直接的に phage を経口注入したものではない。当然 phage の毒性や安定性も問題となる。

問題はいかにして phage が有する細菌の壁構造の加水分解 (bacterial cell wall hydrolases : CWHs) にかかわる酵素を抽出できるかということであった。1997 年 López ら 1 門の研究者は *S. pneumoniae* 由来の溶原性 phage DP-1<sup>231)</sup> と CP-1<sup>232)</sup> の塩基配列を検索し、*S. pneumoniae* の細胞壁の基質にある choline を融解する蛋白に類する酵素 (holin) をコードする遺伝子が cassettes として存在すると推論<sup>233)</sup>した。次いで DP-1 の塩基配列を切断酵素で切断し、大腸菌 DU5 $\alpha$  (pMS11) に cloning することによって *S. pneumoniae* を溶菌する酵素 (Pal)<sup>234)</sup>を見出した。

他方、Fischetti らの研究グループは C 群 streptococci を特異的に溶菌する virulent phage C1 に関連する溶解素に tetrathionate を添加することによって不活化され

ずには精製できることを発表<sup>235)</sup>した。そして、その手法を駆使して2001年に*S. pyogenes*から誘発されたphageから溶解素を作成し、その溶解素がマウスの咽頭に定着させた*S. pyogenes*を滴下2時間後に消滅させることができた<sup>236)</sup>と報告した。次いで、同年にLópezらが見出したPalをtype14の*S. pneumoniae*から効率的に抽出精製し、少量のPalは僅か1分間で臨床分離の9種の血清型の異なる*S. pneumoniae*を死滅することができた<sup>237)</sup>と報告している。さらに同論文では18匹のマウスの鼻腔に $10^8$  cfuのtype14の*S. pneumoniae*を滴下した後42時間後に同Palを滴下したところ、マウスはすべて死亡したが鼻腔内の接種したtype14 *S. pneumoniae*は有意( $p < 0.001$ )に消滅したとも記している。また、微量のPalを鼻腔内に滴下すると6~8日にわたって*S. pneumoniae*の再集落形成は抑制されないと報告している。

LópezらおよびFischettiらが行った実験は「enzybiotics」とも言うべき抗菌薬療法以外の治療法に一つの光明を与えたことになる。その後の研究においては、動物実験で*S. pneumoniae*による敗血症<sup>238)</sup>や心内膜炎<sup>239)</sup>あるいは髄膜炎<sup>240)</sup>にPalの微量を腹腔内、静脈内、髄腔内注射に投与することによって短時間で血液あるいは病巣内の菌数を有意に消滅あるいは減少させることができるが、問題は蛋白<sup>241)</sup>であるが故に分解・半減期による不活化や免疫学的障害あるいは腎クリアランスや熱に対する安定性<sup>319)</sup>などの問題が山積している状況にある。その片側でPalの分子構造<sup>243)</sup>や細胞外膜の透過性<sup>244)</sup>に対する解明や、抗菌薬との併用で耐性菌に対する相乗効果<sup>245)</sup>や協合作用<sup>246)</sup>などが調べられているが、mupirocin (pseudo-monic acid) 類似の広域細菌溶解素<sup>247)</sup>や、植物由来のtobacco mosaic virus由来のPal様物質の探索<sup>248)</sup>などにも研究領域は広がっている。しかし、enzybioticsをヒトの*S. pneumoniae*感染症に役立つ抗菌薬として活用できる道は程遠いようである。

私見であるが、Palの適量を乳幼児の鼻咽腔に定時的に噴霧すれば、AOMの予防にも役立つのみならず、鼻咽腔に定着している*S. pneumoniae*の溶解産物が鼻咽腔組織内に吸収され、*S. pneumoniae*に対する自然免疫を獲得する一助になるのではないかとも思っている。ただし、将来においてはリウマチなどが発症するリスクも生ずるのかもしれない。いずれにしても、それに類する研究発表は見当たらないのが現状である。

少し横道に逸れるが、2001年に発生した「米国同時多発テロ事件」に関連して、米国のNew Jerseyの市街地600軒と新聞各社ならびに一部の上院議員の事務所に*Bacillus anthracis*の粉末が送付されたことがある。これらの散布された菌や胞子を迅速に検知したのはFischettiらが作成した*Bacillus anthracis*由来の $\gamma$ -phageから抽出された細菌溶解素に色素をtagしたPlyG<sup>249)</sup>が製品として散布され、その発色の有無を確かめたことによって

菌の存在は識別されている。ある意味ではphage由来の細菌溶解素が初めて臨床に活用されことになる。この製品の臨床応用は検査試薬としては活用であるが、抗菌薬としての活用にはいたらない。細菌溶解素を応用した研究に従事している研究者は数少ない。ましてや、それに参画している日本人の研究者が見当たらない。まことに残念である。

### III. 今後の肺炎マイコプラズマ感染症を考える

#### 1. マイコプラズマ肺炎と抗菌薬療法の原点を探る

本邦では、マイコプラズマ肺炎は4~5年ごとに大流行を繰り返されたことからオリンピック病ともいわれてきた。しかし、1992年以降には周期性が崩れ、9月から2月頃までの間に小流行を繰り返す季節性の呼吸器感染症として認知されるにいたっている。つまり、従来急性呼吸器感染症に関与する三大起炎菌と称された*S. pneumoniae*、*H. influenzae*および*Moraxella catarrhalis*のうち、*M. catarrhalis*に代わって*M. pneumoniae*が組み入れられているのが世界的な現状である。しかし、本邦ではマイコプラズマ肺炎に罹患する小児が2010年頃から増加傾向に傾き、2011年から2012年には全国的な大流行にいたった。この現象については疫学的に十分な考察を加えて、医療に対する見解を医療関係者が共有しなければならないことである。しかしながら、その見解は不十分と言わねばならない。

国立感染症研究所は2012年に2011年のマイコプラズマ肺炎の大流行に対する見解をInfection Agents Surveillance Report (IASR)<sup>250)</sup>に記している。その見解によれば、①2010年以降英国、フランス、北欧あるいはイスラエルにおいても増加している、②本邦では4歳以下より10~14歳の小児での罹患者の割合が増加の傾向にある、③Macrolide系薬耐性*M. pneumoniae* (MRMP)は本邦のみならずアジアにおいても地域差もあるが増加している、④欧州におけるMRMPは本邦に比して遥かに低率であると記されている。しかし、抗菌薬療法については「本邦のmacrolide耐性菌は50%以上に達していると推定されるが、耐性菌であっても通常の治療で治癒する。ただし、有熱期間は長くなる傾向にある。Macrolide耐性菌にはquinolone系薬やTC系薬が有効である」云々と記しているが、その抗菌薬療法は欧米のマイコプラズマ肺炎に関するガイドライン<sup>251, 252)</sup>の域を出ていない。その他に2016年に本邦のMRMPを主題とする疫学的論文<sup>253)</sup>も発表されているが、その内容はIASRの見解を記したにしかすぎない。

本邦のような4~5年ごとの周期的大流行に続く季節的小流行が、さらに突然の大流行にいたる経緯は1991年にデンマークのLindら<sup>254)</sup>によって記されている。彼らは*M. pneumoniae*に対するCF抗体価(MPCF)を年次的に追跡し、MPCFが $\times 64$ 以上あった症例は季節的小流

行時には0~4歳で9.1%, 5~19歳で40.2%に認められるが、大流行の前年には0~4歳で5.2%, 5~19歳で33.3%に約10%低下した。また、その間にMPCFが×64以上そのまま持続した症例数は0~4歳児と40歳以上において少なく、追跡調査が可能であった86例中75例(87%)は1年後に×64以上であったが、2年後には24例(28%), 3年後には7例(8%), 4年後には1例(1%)とCF抗体の持続期間は短いとも記している。ただし、同論文ではマイコプラズマ肺炎が季節的小流行から大流行にいたった誘因には、デンマークでは1961年以来小児のday-care施設が6倍に増加してきたことと、CF抗体の持続期間が短いことを挙げている。しかし、使用された抗菌薬との関係については触れていないままに止まっている。参考までに記すが、マイコプラズマ肺炎に抗菌薬が使用され始めた時期は1961年頃<sup>255)</sup>である。

*M. pneumoniae*による感染症は*S. pneumoniae*や*H. influenzae*に起因するself-limited diseaseとは異なり、1944年にEaton agentとして分離<sup>256)</sup>され、免疫学的<sup>257, 258)</sup>にも、ヒトでの復元実験<sup>259)</sup>によっても確認されたcontagious diseaseである。しかし、2013年Spuesensを含むオランダの小児科の開業医らによって調査されたマイコプラズマ肺炎にかかわる論文<sup>260)</sup>は注目に値する。それは*M. pneumoniae*に対する病識を外界から侵入して発症するcontagious diseaseとは変更せざるをえない事態に警告を発していることにある。同論文は生後3カ月から16歳の小児を対象に、呼吸器感染症(RTI)321例(症候群)とRTI無症候405例(無症候群)の咽頭・鼻咽頭拭い液をreal time PCR法と同時培養による細菌とウイルスの検索を行い、pair血清のIgM, IgA, IgGに含まれるanti-*M. pneumoniae*抗体をELISAで検知し、さらにimmunoglobulin class switchingについても調べて報告している。

即ち、real-time PCRによって検出された*M. pneumoniae*は無症候群(85/401, 21.2%), 症候群(51/315, 16.2%)に2分されるが、両者間に有意差( $p=0.11$ )は認められず、症候群を下部気道感染例と上気道感染例に層別して検討しても、前者は15.6%, 後者は15.9%となり有意差はみられていない。また、PCR陽性であった43例(症候群:22例, 無症候群:21例)については月ごとにPCRによる*M. pneumoniae*の追跡調査を行っているが、1カ月後の陽性例は(症候群:19例86.4%, 無症候群:15例71.4%), 2カ月後では(症候群:3例13.6%, 無症候群:6例28.6%), 3カ月後では(症候群:3例13.6%, 無症候群:3例14.3%)と両群間に有意差は認められなかったとも記している。

一方、anti-*M. pneumoniae* IgM抗体が陽性であった例は無症候群(43/341, 12.6%), 症候群(26/283, 9.2%)で、有意差( $p=0.3$ )は認められないが、anti-*M. pneumoniae* IgG陽性例は無症候群(85/339, 25.1%), 症候群

(40/282, 14.2%)で有意差( $p<0.001$ )が認められている。さらに5歳以下では無症候群(IgM 7.3%, IgG 8.3%), 症候群(IgM 6.7%, IgG 5.0%), 5歳以上では無症候群(IgM 20.4%, IgG 50.7%), 症候群(IgM 11.9%, IgG 47.6%)となり、IgM, IgGの陽性率は5歳以下の小児において無症候群、症候群共に低いことも記している。しかし、IgAの陽性率はきわめて低率で全症例でも症候群(0.4%), 無症候群(2.0%)で有意性はなかったとも記されている。さらに、同論文では無症候群のIgG陽性率が有意に高いことからreal-time PCRでの陽性率との相関性をKappa係数で調べているが有意な関係を求められず、IgMからIgGまでのimmunoglobulin class switchingとPCR陽性との関係には有意な関係は認められなかったとも記している。

同論文には編集者からのSummaryがつけられている。その論旨は「この論文はオランダのロッテルダムという限られた地域において少数の小児を対象にして行われた研究であるが、もはや*M. pneumoniae*は無症候の小児からも多く検出されている状況にあって、もはや上気道感染症において*M. pneumoniae*を起因菌として確認することは困難となっている」とも記している。また、すでに南アジアや南アフリカ等においては*S. pneumoniae*や*H. influenzae*による肺炎の他に、その約1/3は*M. pneumoniae*による肺炎であると多発している状況に鑑みると、*M. pneumoniae*は無症候のままに広範な小児の上気道に定着しているとも考えられ、無症候の保菌状態の病理学的と、さらには管理の方策について改めて論議する必要があると指摘している。この編集者と同様に*M. pneumoniae*の保菌者と感染者の区別をするには新しい診断法と新たな抗菌薬の開発が必要とする論文<sup>261, 262)</sup>も散見される。しかし、それらの総説には、その手立てを示すまでにはいたっていない。

本邦でも小児市中肺炎患児の鼻咽頭拭い液から*M. pneumoniae*も含む気道感染症関連の細菌とウイルスの病因性をreal-time PCRと培養の両者によって網羅的に検索された論文はNakayama<sup>263)</sup>, Hamano-Hasegawa<sup>24)</sup>, Okada<sup>264)</sup>によって発表されている。しかし、これらの論文では、健常の小児を含めた対照試験を実施するにはいたってない。しかし、本総説の第2部において述べたように(第2部1. 抗菌薬の現状を考える 3. 米国における新規抗菌薬開発の現況 参照)、本邦のようにmacrolide系抗菌薬の広範な使用に伴って多発<sup>265, 266)</sup>しているMRMPの現状は欧米の実情とは異なるのみならず、2011年に大流行したマイコプラズマ肺炎から分離されたMRMPはOkadaら<sup>267)</sup>の発表によると、Fig. 6に示したようにすでに87%に達している。このことを顧みれば、本邦の各関連学会で発表しているマイコプラズマ肺炎に対するガイドラインが欧米から発表されているガイドライン<sup>251, 252)</sup>の域を出ない模倣のままであることは許されな

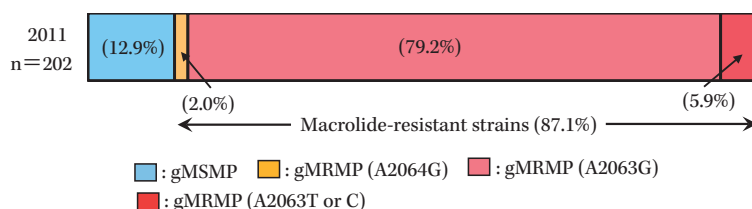


Fig. 6. An overview of the current situation of the drug-resistant gene in the *Mycoplasma pneumoniae* detected in Japan.

gMSMP, macrolide-susceptible *M. pneumoniae*, gMRMP, macrolide-resistant *M. pneumoniae*; A2064 G, a mutation in domain V of the 23S ribosomal RNA gene at nucleotide position 2064, with a substitution from adenine (A) to guanine (G); A2063 G, A2063T or C, a mutation in domain V of the 23S ribosomal RNA gene at nucleotide position 2063, with a substitution from Adenine (A) to Guanine (G), Thymine (T), or Cytosine (C)

(This figure combines data from the following reports: Okada T, et al: Clin Infect Dis. 2012; 55: 1642-1649)

い。

前述したように、マイコプラズマ肺炎に対して demethylchlortetracycline (DMCTC) が有効であると報告<sup>255)</sup>されたのは1961年である。次いでEMが有効であることも1965年に発表<sup>268)</sup>されている。マイコプラズマ肺炎には当時市販されていたすべてのTC系抗菌薬や macrolide系薬であれば共に有効であることは1970年に発表<sup>269)</sup>されている。いずれも placebo や PC を対照とした臨床治験において、臨床症状は軽減され、胸部XPの異常陰影の改善も有意であることが臨床上的 benefit に繋がると結論されていた。爾来、発症5日以内に抗菌薬を投与することがマイコプラズマ肺炎に対する最大の治療薬として、その後に関発された抗菌薬において承認され、empiric therapyとして今日にいたっているのが現状である。

マイコプラズマ肺炎の empiric therapy に関しては1997年 Taylor-Robinsonらの記述による総説<sup>270)</sup>に興味ある論評が記されている。即ち、pleuropneumonia-like organism (PPLO) 類似の細菌に対するTC系薬や macrolide系薬の本来の作用機序は静菌作用で、いかに優れた感受性を示していても、PPLOを含む *M. pneumoniae* の増殖を抑制することができても殺菌することはできない。つまり、マイコプラズマ肺炎に empiric therapy として使用する意味は、抗菌薬が本来目的としている細菌学的効果とは別に解熱効果や胸部XPを軽減させるための目的として用いられているもので、細菌学的効果とは次元の異なる用法で、この用法が果たして有益な抗菌薬療法であったのか疑問が残る。また、殺菌性抗菌薬として quinolone系薬も登場したが、quinolone系薬が *M. pneumoniae* に対する感受性は良好であったとしても果たして殺菌効果が期待できるのか、その確認がなされないうままにTC系薬や macrolide系薬の判定基準が踏襲されて、その効能が認められている現状にも疑問が残ると

も記している。

確かに *M. pneumoniae* を培養するには5日以上を必要とし、治験のたびに多くの症例について *M. pneumoniae* に対する細菌学的検証をすることは至難である。しかしながら、①すでに1966年には *M. pneumoniae* の家族内感染状況を検索し、TCが投与された発症例のなかには1~3カ月にわたって保菌状態であることが見出されたとする事例<sup>271)</sup>や、②1967年には家族内感染に対して予防的にTCが投与された31例中36%の発症を防止できなかった事例<sup>272)</sup>や、③ワクチンとして開発された弱毒化した *M. pneumoniae* を35例のボランティアの鼻咽腔に噴霧したところ発症し、TCあるいはEMの投与で症状は改善されたが、鼻咽頭から *M. pneumoniae* を消失させることはできなかった事例<sup>273)</sup>や、④1971年来 PPLO 類似の菌種は細胞上皮に付着することによって食細胞に貪食されるが細胞内に侵入して食細胞による貪食を免れるという論説<sup>274)</sup>や、⑤1995年に細胞内に侵入した *M. pneumoniae* は少なくとも7日間は存続すると記された事例<sup>275)</sup>や、⑥1991年院内感染の事例のなかには気道感染無症候の入院患児から *M. pneumoniae* が検出されたとする報告<sup>276)</sup>などを顧みれば、その間においてマイコプラズマ肺炎に対する治験において細菌学検証は疎かに過ぎたとの批判は免れない。

## 2. マイコプラズマ肺炎に対する抗菌薬療法が与えた錯誤

2004年 Waitesら<sup>277)</sup>は *M. pneumoniae* にかかわる総説のなかで、マイコプラズマ肺炎を迅速尚且つ正確に検査できる方法が不備のままに過ぎたことが、*M. pneumoniae* が有する潜在的な重要性を多くの臨床医に認識させなかったのみならず、疫学に対する理解をも妨げたと記している。つまり、多くの臨床医はマイコプラズマ肺炎に対して疑いもなく macrolide系薬を投与し、その投与に

Table 8. Clinical efficacies of various antimicrobial agents to *Mycoplasma pneumoniae*

(A) Macrolide-resistant <i>M. pneumoniae</i>			
Antibacterial drug	No. of cases	No. of cases which declined of fever within 48 hours after antimicrobial treatment (%)	Duration of administration days (range)
Macrolides <sup>a)</sup>	13	6 (46.2%)	6 (3-10)
Minocycline	52	37 (90.4%)	5 (2-7)
Doxycycline	16	14 (87.5%)	3 (3-7)
Tosufloxacin <sup>b)</sup>	13	9 (69.2%)	5 (2-7)
(B) Macrolide-resistant <i>M. pneumoniae</i>			
Antibacterial drug	No. of cases	No. of cases which declined of fever within 48 hours after antimicrobial treatment (%)	Duration of administration days (range) <sup>c)</sup>
Azithromycin	27	11 (40.7%)	
Clarithromycin	23	11 (47.8%)	
Minocycline	38	38 (86.8%)	
Tosufloxacin	62	43 (69.4%)	
(C) Macrolide-sensitive <i>M. pneumoniae</i>			
Antibacterial drug	No. of cases	No. of cases which declined of fever within 48 hours after antimicrobial treatment (%)	Duration of administration days (range) <sup>c)</sup>
Azithromycin	16	14 (87.5%)	
Clarithromycin	22	22 (100%)	

(A), This table combines data from the following reports: Okada T, et al: Clin Infect Dis. 2012; 55: 1642-1649; (B) and (C), These tables combines data from the following reports: Kawai Y, et al: J Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57: 2252-2258

a) Clarithromycin (n = 8) or azithromycin (n = 5) was used; b) Includes 1 patient given levofloxacin; c) Although it is indicated that the dosing period followed the package insert, the dosing period is not written in any packages insert other than azithromycin (3 days).

伴って *M. pneumoniae* は排菌されたのか、あるいは持続され続けていたのか、その概念はまったく考慮の外にあったというべきであろう。実際のところ、マイコプラズマ肺炎の自然寛解後の *M. pneumoniae* の排菌の有無や、抗菌薬投与後の排菌状況について疫学的考察をした論述は見当たらない。そこには *M. pneumoniae* を培養によって検出されるには長期間を必要とするという問題も内在していた。

長期間を必要とする培養法に代わって、*M. pneumoniae* を PCR で判定することを目的とした研究は 1980 年頃より始められている。それらのなかで 1999 年 Dorigo-Zetsma ら<sup>278)</sup> によって小児急性気道感染症の咽頭拭い液の培養と PCR の併用した際の *M. pneumoniae* の検出状況とともに、それらの検出菌の病原性を血清学的検討によって確かめた論文が代表的な研究である。ただし、彼らは咽頭拭い液を用いての培養では PCR と一致する精度が低かったと記している。

本邦においては 2004 年に全国の 12 の医療施設から収集された 369 例の小児市中肺炎を対象にして、*M. pneumoniae* の検出を PCR と培養の同時検索によって検討が Morozumi ら<sup>279)</sup> によって行われている。ただし、対象とした検体は咽頭拭い液ではなく鼻咽腔拭い液である。結

果は血清学的検査によってマイコプラズマ肺炎が確定された 76 例において PCR で陽性と判定された症例は 68 例 (89.5%)、培養で陽性であった症例は 53 例 (69.7%) であったと示され、血清学的検査で非マイコプラズマ肺炎と確定された症例を含めた全症例中で PCR と培養が一致した症例は Odds 比で 1,012.5 (8,305.6~123.4)、確率では 99.9% (100%~99.2%) となる精度が高いものであった。つまり、鼻咽腔拭い液で PCR を実施することが *M. pneumoniae* の病原性を確かめることができる精度が高い検査法であることが示されたことになる。

Morozumi ら<sup>265)</sup> が本邦で MRMP が増加しつつあると警告を発したのは 2005 年である。即ち 2002 年から 2004 年の間に全国から収集された小児市中肺炎症例 2,462 例中 PCR で *M. pneumoniae* が検出されたのは 195 株 (7.9%) であるが、感受性測定が施行された 183 株中 12 株 (6.6%) において遺伝子上に明らかな変異が認められている MRMP を見出している。そのことは 2011 年に本邦で大流行した小児市中肺炎症例から検出された *M. pneumoniae* 202 株中 176 株 (87.1%) において遺伝子上に変異を有する MRMP であった Okada らの報告<sup>267)</sup> (Fig. 6) と対比すると、約 10 年間で MRMP は急速に拡大していったことは明らかである。

Table 9. Decreasing numbers of *Mycoplasma pneumoniae* estimated from real-time PCR results at 3 points during antimicrobial treatments

(A) Macrolide-resistant <i>M. pneumoniae</i>					
Antibacterial drug	No. of cases	Amount of isolated bacteria by real-time PCR equivalent <sup>a)</sup> (Detection rate by culture; %)			Certification to reduction of bacteria <sup>c)</sup>
		Before	3 days	5 days	Before → 3 days
Minocycline	37	2 × 10 <sup>5</sup> (100%)	2 × 10 <sup>2</sup> (57%)	1 × 10 <sup>2</sup> (31%)	<i>p</i> = 0.05
Doxycycline	6	1 × 10 <sup>6</sup> (100%)	5 × 10 <sup>2</sup> (17%)	< 1 × 10 (0%)	<i>p</i> = 0.04 (*)
Tosufloxacin	6	1 × 10 <sup>6</sup> (100%)	2 × 10 <sup>4</sup> (100%)	1.5 × 10 <sup>3</sup> (75%)	<i>p</i> = 0.16

(B) Macrolide-resistant <i>M. pneumoniae</i>					
Antibacterial drug	No. of cases	Amount of isolated bacteria by real-time PCR equivalent <sup>b)</sup> (Detection rate by culture; %)			Certification to reduction of bacteria <sup>c)</sup>
		Before	2-4 days	7-14 days	Before → 2-4 days
Azithromycin	27	3.5 × 10 <sup>4</sup> (100%)	2.2 × 10 <sup>4</sup>	1 × 10 <sup>3</sup> (66%)	<i>p</i> = 0.273
Clarithromycin	23	3.8 × 10 <sup>4</sup> (100%)	9.2 × 10 <sup>3</sup>	2 × 10 <sup>3</sup> (65%)	<i>p</i> = 0.107
Minocycline	38	3.1 × 10 <sup>4</sup> (100%)	2.0 × 10 <sup>3</sup>	2 × 10 (27%)	<i>p</i> = 0.016 (**)
Tosufloxacin	62	6.6 × 10 <sup>4</sup> (100%)	1.2 × 10 <sup>4</sup>	6 × 10 <sup>2</sup> (41%)	<i>p</i> = 0.049 (*)

(C) Macrolide-sensitive <i>M. pneumoniae</i>					
Antibacterial drug	No. of cases	Amount of isolated bacteria by real-time PCR equivalent <sup>b)</sup> (Detection rate by culture; %)			Certification to reduction of bacteria <sup>c)</sup>
		Before	2-4 days	7-14 days	Before → 2-4 days
Azithromycin	16	4.2 × 10 <sup>4</sup> (100%)	1.7 × 10 <sup>3</sup>	0 (0%)	<i>p</i> = 0.008 (**)
Clarithromycin	22	3.3 × 10 <sup>4</sup> (100%)	1.6 × 10 <sup>3</sup>	1 × 10 <sup>2</sup> (27%)	<i>p</i> = 0.001 (**)

(A), This table combines data from the following reports: Okada T, et al: Clin Infect Dis. 2012; 55: 1642-1649; (B) and (C), These tables combines data from the following reports: Kawai Y, et al: J Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57: 2252-2258

a) The amount of isolated bacteria is shown as 10 times the amount according to the calibration curve from PCR and culture; b) The amount of isolated bacteria is shown by the copy number by PCR; c) Since clear distinction the natural course is difficult for reduction in the amount of bacteria in "3 days → 5 days" (A), and "2-4 days → 7-14 days" (B) (C), no statistical significance test was performed; "Before" indicates before antimicrobial treatment; "3 days" indicates 3 days after antimicrobial treatment; "5 days" indicates 5 days after antimicrobial treatment; "2-4 days" indicates 2-4 days after antimicrobial treatment; "7-14 days" indicates end of antimicrobial treatment. (\*\*), *P* < 0.01; (\*), *P* < 0.05

前述の Okada ら<sup>267)</sup> は 2011 年に流行したマイコプラズマ肺炎に投与された各種抗菌薬の解熱までの期間を調べるとともに、鼻咽腔からの *M. pneumoniae* の検出状況を PCR と培養を併用して、その動向を経日的に追究している。同様な研究は Kawai ら<sup>280)</sup> によっても行われている。両論文はともに厳密な比較試験ではないが、投与されている抗菌薬にも多少の相違がある。しかし、両論文には対比するとマイコプラズマ肺炎に対する抗菌薬の効能に対する本質的な問題が含まれている。両論文には発症当初に投与された抗菌薬では解熱せずに二次的に異なる抗菌薬が投与された例も含まれるが、その例をも含めて検討の対象となった抗菌薬が投与された際に解熱までいたる期間を Table 8 に表示した。

A 表には Okada ら<sup>267)</sup> によって MRMP が検出された症例に限って抗菌薬開始後 48 時間以内に解熱した症例数と抗菌薬の投与期間が示されている。解熱効果は minocycline (MINO) と doxycycline (DOXY) ではほぼ 90%、次いで TFLX では約 70%、macrolide 系薬では約 50% の順となっているが、いずれの抗菌薬の投与期間は平均 3~6 日で比較的短い。

B 表と C 表には Kawai ら<sup>280)</sup> が発表したデータを表示した。B 表に示された MRMP が検出された症例における解熱効果は A 表とほぼ同様な傾向にあることが示されている。つまり、A 表と B 表に示されている解熱効果をあえて比較すると、その効果は MINO > TFLX > CAM ≒ AZM の順となる。

C 表には MSMP が検出された症例に macrolide 系薬が投与された際の 48 時間以内での解熱効果が示されているが、AZM で 100%、CAM では 87.5% で解熱している。つまり、MRMP あるいは MSMP が検出された症例において macrolide 系薬の解熱効果の相違が如実に示されたことになる。ただし、Kawai ら<sup>280)</sup> の論文には抗菌薬の投与は添付文書に従って実施されたと記されているが、具体的な投与期間は記されていない。

Table 9 に Table 8 で示された症例の鼻咽腔から検出された *M. pneumoniae* の経日的な菌量の消長を表示した。ただし、A 表の検出菌量は PCR で得られるコピー数を培養による菌量との相関としてあらかじめ得られている菌量<sup>281)</sup> によって記されているが、B 表および C 表では PCR のコピー数で記されている。そのために菌量は



10 倍の差で示されている。

A 表に示す MRMP についての検討で最も注目されるのは、症例数は少ないが DOXY 投与 3 日目で PCR の検出量は減少 ( $p=0.04$ ) し、培養で検出された症例 (陽性率) もまた 17% に減少しており、5 日目には PCR では検出限界以下となり、培養によって検出されない症例 (陽性率) は 0% に達している。MINO 投与例もまた培養の陽性率は 3 日目では 57%、5 日目では 31% に減少していることである。それに比して TFLX 投与例では 3 日目で PCR による菌量はやや減少しているが、培養では全症例から検出されており、陽性率は 100% と変わらず、5 日目でも 75% に検出されていることである。

B 表は A 表と同様に MRMP の抗菌薬による除菌効果を示したデータであるが、2~4 日目の検出菌量は MINO の PCR での検出量で有意 ( $p=0.016$ ) に減少し、TFLX も減少の傾向 ( $p=0.049$ ) であったと記されている。しかし、その時点での培養での陽性率の記載はなく、7 日~14 日目における培養での陽性率は 27% と記されている。ただし、前述したように Kawai らの B 表における 7 日~14 日目には antimicrobial treatment が終了して来院した時期と記されているが、その際の PCR の菌量や培養陽性率は果たして抗菌薬が終了した直前であるか否かは不明である。いずれにしても抗菌薬投与開始後 7 日~14 日を経過した時点での培養陽性率は MINO で 27%、TFLX で 41%、AZM、および CAM はともに約 65% で、少なからず症例において MRMP は除菌されずにあることが示している。

一方、MSMP についての検討が行われた C 表では 7 日~14 日の AZM 投与例での PCR の菌量は 0、培養での陽性率も 0% と *M. pneumoniae* は検出されていないことが示されている。しかし、CAM 投与例では 27% の症例からは除菌されないでいることも示されている。

これらの事例をまとめると、本邦においてはマイコプラズマ肺炎に対して何の疑いもなく CAM が投与され、*M. pneumoniae* に対して macrolide 系薬が感受性を有していた当時においては、ほとんどの症例は 2~3 日で解熱し、その投与期間は恐らく 7 日前後で終了していたと思われる。しかし、それらの症例の約 30% においては *M. pneumoniae* は排菌されたままであったと考えられる。その環境のなかでは *M. pneumoniae* は翌年に新たに 5 歳に達した小児に加えて、前年度において未罹患であった学童の間に浸透し、マイコプラズマ肺炎は周期的な大流行から季節的な小流行に移行していったに違いない。

加えて、その間に本邦では慢性副鼻腔炎を含めて慢性呼吸器疾患に対して macrolide 系薬が長期にわたって投与されていた症例も増加し、*M. pneumoniae* は感性 (MSMP) から耐性 (MRMP) に変異していったに違いない。そのことが 2010 年頃からマイコプラズマ肺炎は増加の傾向に傾き、2011 年から 2012 年に掛けての大流行

にいったと考えるのが妥当であろう。言うなれば、マイコプラズマ肺炎の大流行の誘因には、*M. pneumoniae* の変異に気付かないままにマイコプラズマ肺炎患者に macrolide 系薬が投与され、恐らく 65% の症例においては MRMP が垂れ流しの状態にあって市中に拡散されていたというべきであろう。

その間にも新たに生じた問題もある。それは無効である macrolide 系薬に代わって、TFLX を投与された症例が少なからずあったということである。難治性のマイコプラズマ肺炎に TFLX が効を奏するという説は、俄かに感染症関連学会講演会のなかで発表されたのみならず、一部も感染症学会関連のガイドラインにも記載されることによるものである。それらの説の裏には macrolide 系薬のみならず  $\beta$ -lactam 系薬に耐性を示す本邦特有の DRSP の増加に伴い、急性中耳炎や小児肺炎に適応する抗菌薬として TFLX の使用が国によって認められたこともある。つまり、macrolide 系薬の投与で効を奏しなかったマイコプラズマ肺炎に対して TFLX を投与すると解熱が認められるとするいくつかの臨床報告のままに、国からの承認を得るための臨床治験を経ることもなく、TFLX がマイコプラズマ肺炎に使用されるようになったのが実情であろう。

しかしながら、上述した Okada ら<sup>267)</sup> や Kawai ら<sup>280)</sup> の報告に示されたように、*M. pneumoniae* 感染症の特性は感受性を有する抗菌薬を投与しても排菌される症例が少なからず存在することにある。つまり、抗菌薬投与によって排菌にいたるまでの期間をいかにして短縮するかが大流行にいたらずに済むきわめて重要な要素となってくる。Table 8 と Table 9 を参照にすれば、検討症例は少ないが抗菌薬の投与によって 5 日までで排菌が認められないのは DOXY のみで、次いで MINO となるが、30% の症例では排菌が持続していることになる。さらに TFLX の投与では 5 日目で 75% の症例が排菌されており、7~14 日にいたっても 40% の症例では排菌は持続していることになる。果たして TFLX の投与で解熱したとしても排菌を阻止できたのであるかという問題が残る。

Okada ら<sup>267)</sup> と Morozumi ら<sup>282)</sup> の報告を参照にすると *M. pneumoniae* に対する DOXY の MIC<sub>90s</sub> は macrolide 系薬に対する耐性の有無にかかわらず 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で、現状では TC 耐性の *M. pneumoniae* は見当たらない。MINO もまた同様で *M. pneumoniae* に対する MIC<sub>90s</sub> は 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  である。あえて言うなら、DOXY と MINO の両薬剤を小児に定められた用量を投与した際の血中濃度<sup>282~286)</sup> の C<sub>max</sub> (3.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) と T<sub>1/2</sub> (6.5~8 h) を考慮すれば DOXY と MINO の間にみられる排菌率の相違は MIC の微妙な相違によると考えられる。

一方、TFLX が *M. pneumoniae* に示す 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で、現状で quinolone 耐性の *M. pneumoniae* は見当たらない。つまり、両 TC 系薬と TFLX には *M. pneumoniae* に対す

る耐性菌は存在しないにもかかわらず、排菌阻止効果に相違が生じたのかという問題は残ることになる。砂川らの論文<sup>287)</sup>によると、小児の常用投与量(4~6 mg/kg)におけるTFLXのCmax(1.0~1.5 µg/mL)、T1/2(3.8~4.0 h)である。また、投与回数は1日2回とあるが、肝心の*M. pneumoniae*の分裂速度は6時間に1回程度である。TFLXはTC系薬とは異なって殺菌性抗菌薬といわれているが、果たして*M. pneumoniae*に対しても殺菌性抗菌薬であると言えるのか、あるいはT1/2が3.8~4.0 h程度の作用時間においてTFLXが1日2回の間隔でMIC(0.5 µg/mL)の約2~3倍程度の濃度に晒されていたとしても殺菌にいたるのか疑問も残る。結核菌の分裂増殖速度の遅さにかかわらず、*M. pneumoniae*のように分裂速度が遅い細菌に対して、抗菌薬はいかなる状態の際に短時間で殺菌することができるのかという新しい命題が与えられているとも考えられる。その意味では小児のマイコプラズマ肺炎に対して解熱効果を主たる指標としてTFLXを推奨したのは早計であったと言わざるを得ない。

その反面、TC系薬には「菌芽形成期にある8歳未満の小児に投与するには他の薬剤が使用できないか、無効の場合にのみ適応を考慮する」と使用上の注意が記されている。これは世界共通の注意事項であることもあって、マイコプラズマ肺炎にTFLXを投与せざるを得ない事情は否定できない。しかし、マイコプラズマ肺炎に最も有効な抗菌薬の血中濃度での半減期が長く、その間少なくとも*M. pneumoniae*に対するMICが上回るようなTC系薬において「菌芽への着色や形成不全を極力最小限に留める」には、その投与期間をいかに短縮できるかという投与法を早急に検討しなければならないことも必要である。ある意味では、新規抗菌薬の臨床評価のみではなく、このような事態に応じて、抗菌薬の投与法や投与期間を再検討することも日本化療学会の責務であろう。さもなければ、マイコプラズマ肺炎の大流行を終焉させることはできない。

### 3. 肺炎マイコプラズマ感染症とワクチン

すでに記述したことから、言うまでもなくマイコプラズマ肺炎に対するワクチンを開発することも緊急の課題である。しかし、今日までに成功していない。なぜ成功していないのか、その理由は、*M. pneumoniae*には他の細菌とは異なり、細胞壁を有していない細菌であることにある。言わば、*M. pneumoniae*は微生物世界における「なめくじ」のような形態を有する細菌であるということにある。

*M. pneumoniae*の弱毒化ワクチンの開発は、1967年にChanockらの研究グループによって発表<sup>288-291)</sup>されている。即ち、発熱は認められるが胸部XP上に肺炎の所見が認められない症例から検出された*M. pneumoniae*を特

異的な変異株と定義して、その継代培養を繰り返して家兎や猿への接種によって抗体の産生を確かめ、弱毒化と判断された*M. pneumoniae*をハムスターに接種しても抗体は上昇するが発症にいたらないことを確かめ、さらに同ハムスターの肺内にoriginalの*M. pneumoniae*を注入して、同菌の増殖を抑制する効果を確認して弱毒化ワクチンとして採択している。加えて、その間にも何回か36名の囚人のボランティアの鼻腔内に弱毒化した*M. pneumoniae*を滴下して、その安全性も確認している。そして、最終的に判断した弱毒化ワクチンを別の19名の囚人のボランティアの皮下に接種している。結果は10名(53%)に抗体の上昇が認められたが、1名は状態が悪化して脱落している。さらに、その効果を確認するために、抗体が上昇した9名の鼻腔内に同弱毒化ワクチンを滴下したところ、7名(78%)において発症したと記されている。また、その際に対照群としたボランティアのなかから抗体が認められていなかった13名の鼻腔内に当弱毒化ワクチンを滴下したところ10名(78%)においても発症したとも記している。さらに、ボランティアで発症した症例に対してはTCあるいはEMが投与して改善はみられたが、鼻咽腔からの*M. pneumoniae*が消失していなかった<sup>273)</sup>とも記している。要するに弱毒化ワクチンは失敗のみならず、弱毒化とされた*M. pneumoniae*の確実性も疑われる結果であった。

これらの報告を受けて、1970年Fernaldら<sup>292)</sup>は全身麻酔下でハムスターの鼻腔内接種によって確実に肺炎が惹起される*M. pneumoniae*と、肺炎を発症するにいたらないと判定された特異的な*M. pneumoniae*の2菌種を比較して、鼻腔内接種と皮下注射や腹腔内注射によって生ずる肺の病変と血清と気管支洗浄液に含まれる補体結合反応について調べた。そして、*M. pneumoniae*によって生ずる肺の病変は皮下投与ではなく鼻咽腔を通じて気管支に注入した際に著明であることを確かめ、マイコプラズマ肺炎に対する弱毒化ワクチンを開発するには、気管支の局所に免疫を与えるほうが適切と報告している。また、肺炎にいたらない特異的な*M. pneumoniae*においても継代培養によって肺炎を惹起する菌株に変異するとも記している。いずれにしても、*M. pneumoniae*が有する病原性とその変異性は変幻自在の状況にあるとの新たな問題を提起した。

1972年Brownら<sup>293)</sup>はホルマリン処理によって死菌ワクチンを作成して、65名のボランティアの皮下に接種して*M. pneumoniae*に対する抗体価を調べている。結果は唾液や鼻洗浄液から抗体価を検知することはできなかったと報告している。

1973年Chanockらの研究グループ<sup>294)</sup>が、彼らが今までに行ってきた弱毒化ワクチンに対する経験をふまえて、野生型の*M. pneumoniae*を鼻咽腔に接種して、IgG、IgAおよびIgMの消長を調べた報告は興味深い。つま

り、野生型の *M. pneumoniae* を鼻腔内に接種後、① IgG は血清中では約 4~16 倍に上昇しているが喀痰内にはまったく検知されない、②しかし、IgA と IgM は血清中にはともに変動が認められてない、③喀痰中の IgA のみが 5~11 倍以上に上昇する、④ *M. pneumoniae* の宿主抵抗性は血清中の抗体よりも呼吸器管腔内より分泌される IgA が大きく関与していると強調している。

Chanock らのワクチンに対する開発とは別に *M. pneumoniae* の感染病像を調べていた研究グループもあった。1971 年 Collier ら<sup>295)</sup> は精神医学のために妊娠途上にあるヒトに施行された子宮切開から胎児の気管を無菌状態で摘出して培養する技術を開発し、その気管に *M. pneumoniae* を接種した際の病像を光学顕微鏡と電子顕微鏡下で観察し、*M. fermentans* を含む同属の *Mycoplasma* を接種した際の比較を報告している。

横道にあえて逸れるが、ヒトの臓器を無菌的に取り出して実験に供することや、前記のワクチンの開発に参加したボランティアがすべて囚人であったことも併せて、今日では到底許されない実験であることを心すべきであろう。

この実験の第 1 点は、培養液中の気管に接種された *M. pneumoniae* は増殖するが、その現象は *Mycoplasma* 属の一部の菌種においてもみられている、しかし、気管の繊毛運動は *M. pneumoniae* においてのみ接種 4 日目までに消失している点にある。

第 2 点は光学顕微鏡下では、*M. pneumoniae* 接種後 48 時間頃より気管上皮細胞には空胞の拡大と核の凝集像が目立ち始め、72 時間後には繊毛は消失して上皮の層は崩壊し、その表面に隆起した未分化な上皮に包まれて密度の高い好酸性の粒子が認められている点にある。また免疫蛍光検査法では気管上皮の辺縁と粘膜下に向かって線状に伸びる蛍光が見出されていることもある。

第 3 点は電子顕微鏡下では、接種した *M. pneumoniae* は気管上皮の繊毛や絨毛の間に細いフィラメント状に伸展した菌体の一部が潜入していることが観察された点にある。しかし、フィラメント化した菌体と気管上皮細胞との接点についての微細な構造は明らかにはいたってない。

上記の Collier ら<sup>295)</sup> の実験を受けて Hu と Baseman ら<sup>296~298)</sup> の研究グループは 1975 年から 1977 年に掛けて、気管上皮細胞に特異的に付着した *M. pneumoniae* がいかなる病原を發揮するのか検討している。その検討の最大の目的は、マイコプラズマ肺炎は他の細菌性肺炎とは異なり、軽症に済むのみならず自然寛解するにいたる理由を探ることにある。

彼らの研究の第 1 点<sup>296)</sup> は [<sup>14</sup>C]galactose を添加した液体培地中でハムスターの気管切片を培養し、*M. pneumoniae* が添加された際の気管切片から遊離されてくる <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> を経時的に測定する点にあった。結果は *M.*

*pneumoniae* 添加直後より 24 時間までの間に [<sup>14</sup>C]galactose は気管上皮細胞内に異常に高度に取り込まれているが、それ以降の摂取効率は急速に衰える点にあった。つまり、*M. pneumoniae* の先端がフィラメント化されて気管上皮細胞の繊毛や絨毛の間に挿入すると、気管上皮細胞内の糖の代謝経路はただちに刺激を受けて活性化するが、その後急速に衰えていくことが明らかになったことである。

第 2 点<sup>297)</sup> は 174 回の継代培養によってハムスターに対する病原性を失った *M. pneumoniae* (M129-B8) を気管切片培養液中に接種しても、M129-B8 はフィラメント化した伸展部位を形成されないのみならず、気管上皮細胞に付着しないことが観察された点にある。なお、病原性を有する *M. pneumoniae* に erythromycin で処理した際にも、M129-B8 と同様にフィラメント化された伸展部位は形成されないことも重要な所見である。さらに、これらフィラメント化されない *M. pneumoniae* を対照群として SDS-Gel electrophoresis で菌体中の蛋白分画を比較検討したところ、病原を發揮する *M. pneumoniae* のみに限って特異的に認められる蛋白 (P1: 165 kDa) があることを見出し、P1 は気管上皮細胞にフィラメント化して付着した先端にのみ局在することも見出している。第 3 点<sup>298)</sup> は P1 のモノクローナル抗体は *M. pneumoniae* の気管上皮細胞への付着を抑制することを実証し、P1 抗体がマイコプラズマ肺炎を防止するきわめて重要な因子であると発表した点にある。言うなれば、Chanock らが継代培養することによって弱毒化した *M. pneumoniae* で作成したワクチンには P1 が含まれていなかった可能性も考えられ、そのことが不成功に終わった理由であったのかもしれない。

一方、1982 年から 1986 年に掛けて Baseman ら<sup>299, 300)</sup> はニワトリ赤血球に付着する *M. pneumoniae* の表層を形成する成分を調べ、野生型の *M. pneumoniae* から赤血球に付着しない変異株を見出し、hybridoma fusion によって単クローン抗体を作成し、P1 抗体以外にも *M. pneumoniae* の表面蛋白に結合する 2 つの蛋白 (100 kDa と 32 kD) を見出している。この報告によって P1 のほかに P30 と称される蛋白も注目されることになったが、いずれにしても *M. pneumoniae* には多様な機能を有する変異株があることが注目されることになった。

前述したように *M. pneumoniae* は細胞壁を有しない「なめくじ」のような細菌である。しかし、環境に応じて徳利のような先端を伸展した変形を形成して気管支上皮に付着する。環境条件によってはさらなる多形成を構成する。2001 年の Krause ら<sup>301)</sup> の総説によれば、*M. pneumoniae* は細胞付着 (cyt-adherence) と滑走運動 (gliding motility) と細胞分裂 (cell division) に対応する複雑な末端細胞小器官を有する細菌で、環境に対応して生ずる末端細胞小器官の機能を解明することが、発症防止

あるいはワクチンの開発に繋がる重要な因子と記している。

参考までに記すが、*M. pneumoniae* の genome の全解析が発表<sup>302)</sup>されたのは1996年である。それに伴い *M. pneumoniae* 感染が気管支喘息や慢性呼吸器疾患の遷延・悪化の誘因となると記す諸家の説のみならず、sickle cell disease や Down syndrome, あるいは無脾症やさまざまな免疫不全状態における電撃性肺炎との関係、さらには脳炎をはじめとする中枢神経系疾患との関連等、個々の疾患の事例についての紹介については Baseman<sup>303)</sup> や前記の Waites<sup>277)</sup> をはじめとする諸家の総説に委ねるが、これらの疾患に対して改めて遺伝子レベルでの解析が行われている。

2006年 Kannan<sup>304)</sup> は *M. pneumoniae* が気管上皮に付着した際に観察される気管上皮細胞の空胞化こそ呼吸器疾患の遷延・悪化に関与する因子になると着目し、ADP-リボース転移酵素の活性を有する蛋白 (68 kDa) (community-acquired respiratory distress syndrome toxin: CARDS-TX) を見出し、CARDS-TX の抗体もまた *M. pneumoniae* 感染症に対するワクチンに役立つと発表した。即ち、P1 や P30 が気管上皮に対して付着 (adherence) の機能を有するのに対し、CARDS-TX は細胞毒素 (Cytotoxin) に機能する特性を有することになる。

このほかにも2000年代に入ってから組換え *M. pneumoniae* によってヒトに対する特異抗体として発表された蛋白に P90<sup>305)</sup>, P200<sup>306)</sup>, AtpD<sup>307)</sup> および P116<sup>308, 309)</sup> などがある。そのなかで2009年 Schurwanz<sup>310)</sup> は *M. pneumoniae* の機能的な付着因子である P1 と P30 による Chimeric protein を作成してワクチンの開発を試みている。

しかし、2016年の Dumke<sup>311)</sup> の総説によれば、Schurwanz<sup>310)</sup> のワクチンは鼻咽喉に付着する *M. pneumoniae* を阻止することに資するかもしれないが、慢性呼吸器疾患にみられる *M. pneumoniae* 保菌者や無症状保菌者をはじめ、上述した多くの肺性外疾患の阻止あるいは防止に役立つのかと疑問を投げかけている。すでに述べたオランダの Spuesens<sup>260)</sup> の報告に従えば、すでに *M. pneumoniae* は呼吸器感染無症候の小児の約20%の鼻咽喉から検出されている現状である。すべての *M. pneumoniae* に適応するワクチン開発への道は未だ遠いと言わなければならない。

#### IV. 今後の日本化療学会が担うべき抗感染症薬

すでに「第2部 抗菌薬開発にかかわる世界の動向」において記したように、新規抗菌薬の開発にかかわる製薬企業の事業意欲はすでに失われている。また、国の政策としても厚労省は社会保障の綻びに追われ、感染症についても次々と出現する薬剤耐性菌と院内感染対策の後追いに追われ、前向きな対策としては僅かに社会的な要望の波に押されてワクチンの普及にかかわる対策を掲げて

はいるが、新規開発にかかわる政策は皆無に等しい。経産省もまた低分子の化学合成医薬品の国内生産に見切りをつけ、ベンチャー企業によるバイオ医薬品の開発と海外への導出に政策を転換している。僅かに文科省において今後の政策として「医学教育における感染症研究の今後の在り方」についてアドバルーンを掲げていることが注目されるが、果たして、これで産官学にかかわる抗感染症薬の開発意欲に繋がるのかは定かでない (第2部 1. 抗菌薬の現状を考える 5. 新規抗菌薬開発にかかわる産官学連帯の反応 参照)。

一方、IDSA が掲げる “Bad Bugs, No Drugs” と掲げるキャンペーンは FDA の Gain Act による「多剤耐性化あるいは難治性感染症に対応する抗微生物薬」の開発として今後とも行われるであろうが、すでに化学合成による新規抗菌薬の開発には行き詰りの陰が見えている。CDC も18種に及ぶ抗菌薬耐性細菌を採り上げて、それに対応する抗菌薬の開発を呼び掛けているが、その成果は窺えないでいる。一方本邦には CDC が示す細菌以外にも現存の抗菌薬に対して著しく耐性化した細菌が存在する。ことに市中急性気道感染症における3大起炎菌とされる *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, および *M. pneumoniae* が含まれてきているところに本邦特有の問題がある (第2部 1. 抗菌薬の現状を考える 2. 多剤耐性菌の進化と新規開発抗菌薬誘導体との競り合い, 3. 米国における新規抗菌薬開発の現況 参照)。

すでに、上記3大起炎菌の耐性化の現況とそれら3大起炎菌に対応する新規抗菌薬開発は望み薄いととも、今後期待される新規ワクチン開発やワクチン以外にも例えば「enzymotics」のような新規抗感染症薬の動向についても記してきた。ただ、いずれにおいても完成の道が遠いことは、本総説において記してきた。

言うなれば、iPS細胞の成功にまでは遠く及ばないとしても、ワクチンを含む抗感染症薬にかかわる新機軸開発の兆しとして見える現象・物質が感染症関連学会のなかから発表されない限り、抗菌薬の開発に対する意欲をすでに失っている製薬企業を動かせる動機にならない。また、国が援助の手を差し伸べることには繋がらない。加えて、それらの新機軸が窺える新しい研究に対して国の科学研究費が支給対象となる機会もまたきわめて少ない。さらに、民間にある財団が設置する研究基金の援助を受けることもまた少ない。

筆者は嘗て法人「日本抗生物質学術協議会」(現 公益財団法人日本感染症医薬品協会) の理事であった当時、同学術協議会が行う事業の一環として何がしかの賛助金を供出している特別会員製薬企業に対して、それらの賛助金を基金として将来の抗菌薬開発や耐性菌防止にかかわる新知見研究を、大学を含む一般の研究機関から公募してはいかがかと提案したことがある。その提案はすでに当時においても製薬企業の新規抗菌薬の開発に行き詰

りが見えていたからである。しかし、特別会員が構成する製薬企業の方々からいただいた結論は「各製薬企業の秘密が洩れる可能性がある」として断られた。あえて、当時の筆者の感想を述べるなら「製薬企業の方々の姑息的な見識に、本邦の製薬企業の現状を思い知らされ、これでは本邦の製薬企業には創薬の意欲はすでに失われている」に尽きるものであった。

しかしながら、同学術協議会が組織替えした「公益財団法人日本感染症医薬品協会」においても、現状の抗菌薬の耐性化を考慮するのであれば、本来は新規抗感染薬の開発研究に力を注ぐべきではなかろうか。同様に、本誌「第1部 II. 概説 5. 日本化療学会が背負うべきワクチン開発にかかわる社会的責任」の冒頭に記したように、本学会においても製薬企業から毎年多額の寄付金を募って三学会合同抗菌薬サーベイランスを実施するよりも、ワクチンや血清療法を補う抗感染薬の開発や創薬にかかわる研究として奨励や公募することに活用したほうが、産学連携としての創薬の理念に適合するのではなかろうか。

少なくとも、これからの抗菌薬開発のみならず、「抗菌薬を乗り越えてワクチンを含む新規抗感染薬開発の引き金となる研究」は、医学を超えて薬学・化学・理学・農学・獣医学などの領域を超えた各大学あるいは民間の研究室から生み出されてくるはずである。日本化療学会が担う社会的責務とは感染症関連学会のみならず、前述の日本感染症医薬品協会なども連携して、創薬研究の基金を設け、研究課題を広く公募することにある。

今や、それぞれの感染症関連学会は抱える分担領域を乗り越えて、これらの新規抗感染薬開発に手を差し伸べるべきである。研究課題あたりの給付は三年間を目途として、成果があれば学会として国からの援助の要請や、製薬企業への移譲を働きかけることもありえると考えている。

ただ、もう一つ学会として製薬企業に要望していただきたいこともある。それは製薬企業の若い研究者が、それぞれの職場において与えられる任務の片側に、この創薬研究に応募することを認めていただきたいということである。そして、そのために研究施設を土曜・日曜に限って開放していただきたいことである。

さらにもう一つ願いがあがる。製薬企業が所有する研究機器で、他の研究者が利用可能となる機器を一時貸与や譲渡が可能かを公表していただきたいことである。また、そのことを学会として各製薬企業に要望していただきたいことである。なぜなら各大学や民間の研究費や設備機器は微々たるもので、たとえ200万円程度の研究費であっても助かるからである。学会が産学協同による創薬を意図するのであるならば、この提言が実現しなければ成立しないと考えている。

私見でおこがましいが、筆者の研究グループが嘗て

MRSAの遺伝子を発見するにいたった経緯には「大学で設置された研究機器を共同研究室として設置された研究機器を120%近く利用することができたこと、さらに共同研究室には設置されていない研究機器については、それらに研究機器が備わっている製薬企業の研究室を探し出し、何度かお願いしてその研究機器を利用させていただいた」ことにあるからである。それが多くの大学の研究室の現状であると理解している。

現状においてワクチン開発の主流はさまざまな病原微生物が保有する抗原性因子に適合する mucosal vaccine adjuvant を探索すること、さらには、これらの vaccine adjuvant が生体側に備わる抗原認識および抗原表示細胞をいかに賦活させるか、あるいは共同刺激剤となりえるかということを検証している状況にある。しかしながら、それらの研究対象となっている病原性微生物の多くはウイルスで、少なくとも急性気道感染症の三大起炎菌とされる *S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *M. pneumoniae* にかかわるワクチンの開発の道は程遠いと言わねばならないのが現状であろう。

抗血清もまた現状の研究の主体はモノクローナル抗体の精製や、分子標的治療薬の開発等に重点が置かれている。しかし、本誌では抗血清の開発については触れなかった。なぜなら *S. pneumoniae*, *H. influenzae* による髄膜炎を含む重症感染症にかかわる抗血清の開発にかかわる論文は皆無に等しいからである。しかしながら、薬剤耐性化がさらに進化して、*S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *M. pneumoniae* にかかわる重症感染症に対して抗菌薬療法では及ばなくなった際には是非とも必要な救命法である。この道もまた程遠いと言わざるをえない。

生物が共存する地球上において、人類のみが感染症から免れることはできない。しかし、人類の共通の願いは、①でき得れば軽症に経過し、免疫が長く持続すること、②流行病を未然に防ぐ方法を構築すること、③罹患した際の救命法を確立することにある。

今後の抗感染薬が高分子の生物製剤に置き換えられていくことは世界的な趨勢である。抗菌薬の世界は現状のまま30年を経過すれば、感染症の治療薬としての主役の場を失う可能性は否定できない。それまでの間に高分子の生物製剤の開発が間に合うかということである。そのような状況を理解すれば、日本化療学会が今後において成すべきことは、残り少なくなった抗菌活性を有する抗菌薬の寿命を、いかにして延命するかということに尽きる。しかし、その方策は適正投与を謳うだけでは不十分で、学会自らが緊急の研究課題に取り組むことも必要で、抗菌薬・ワクチン・抗血清を共通の研究課題として基金を設け、広く公募し、学会のメンバーを超えて、医学・薬学・化学・理学・獣医学などの研究機関とともに、製薬企業の研究者も含めることにある。そして、今後の創薬となる高分子の生物学的製剤もまた化学合成が可能

となり、化学療法剤として人類の救いになることを切に願っている。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

【第1部は65巻3号（5月発行）、第2部は65巻4号（7月発行）に掲載】

#### 文 献

- 1) Hamburger M Jr, Schmidt L H, Ruegsegger J M, Sessler C, Grupen E S: Sulfonamide resistance developing during treatment of pneumococci endocarditis. *JAMA* 1942; 119: 409-11
- 2) Wilson O G: An outbreak of sulfadiazne resistant streptococcus infection at Lowry field, Colorado. *J Infect Dis* 1946; 78: 147-52
- 3) Appelbaum P C, Seragg J N, Bowen A J, Bhamjee A, Hallett A F, Cooper R C: *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet* 1977; 310: 995-7
- 4) Klugman K P, Koornhof H J: Drug resistance patterns and serogroups or serotypes of pneumococcal isolates from cerebrospinal fluid or blood, 1979-1986. *J Infect Dis* 1988; 158: 956-64
- 5) Baquero F, Loza E: Antibiotic resistance of microorganisms involved in ear, nose and throat infections. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13 (Suppl 1): S9-14
- 6) Spika J S, Facklam R R, Plikaytis B, Oxtoby M: Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1979-1987. *J Infect Dis* 1991; 163: 1273-8
- 7) Annual reports of the Hungarian Public Health Institute (Johan Béla Országos Egészségügyi központ Módszertani levelei/Amegyei ÁNTSZ laboratóriumok és az egyetemi illetve kórházi mikrobiológiai laboratóriumok éves járványügyi jelentései) (1975-2000)
- 8) Dobay O, Rozgonyi F, Hajdú E, Hagy E, Knausz M, Amyes S G: Antibiotic susceptibility and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates from Hungary. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 887-93
- 9) 紺野昌俊, 生方公子：ペニシリン耐性肺炎球菌, 紺野昌俊, 生方公子 編, 協和企画, 東京, 1997; 1-169
- 10) Dowell S F, Marcy S M, Phillips W R, Gerber M A, Schwartz B: Principle of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections. *Pediatrics* 1998; 101 (Suppl 1): 163-5
- 11) Dowell S F, Marcy S M, Phillips W R, Gerber M A, Schwartz B: Otitis media—Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101 (Suppl 1): 165-71
- 12) Schwartz B, Marcy S M, Phillips W R, Gerber M A, Dowell S F: Pharyngitis—Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101 (Suppl 1): 171-4
- 13) O'Brien K L, Dowell S F, Schwartz B, Marcy S M, Phillips W R, Gerber M A: Acute Sinusitis—Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101 (Suppl 1): 174-7
- 14) O'Brien K L, Dowell S F, Schwartz B, Marcy S M, Phillips W R, Gerber M A: Cough illness/bronchitis—Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101 (Suppl 1): 178-81
- 15) Rosenstein N, Phillips W R, Gerber M A, Marcy S M, Schwartz B, Dowell S F. The common cold—Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101 (Suppl 1): 181-4
- 16) 生方公子, 高橋洋子, 紺野昌俊, 藤井良知, 佐々木有宇子：小児の急性気道感染症における肺炎球菌検出の現状と薬剤感受性。小児臨 1975; 28: 1292-7
- 17) 柳瀬義男, 生方公子, 紺野昌俊, 藤井良知：最近の小児科領域における肺炎球菌の性状について。小児臨 1978; 31: 59-65
- 18) 生方公子：各研究会員より送られてきた検体からの検出菌と薬剤感受性について 再検討が迫られる市中感染症—PRSP, BLNARを中心に—。Jpn J Antibiot 1999; 52 (Suppl B): 48-56
- 19) 生方公子：各種抗菌薬に対する感受性。改訂 ペニシリン耐性肺炎球菌, 紺野昌俊, 生方公子 編, 協和企画, 東京, 1999; 45-52
- 20) Ubukata K, Chiba N, Hanada S, Morozumi M, Wajima T, Shouji M, et al: Serotype changes and drug resistance in invasive pneumococcal diseases in adults after vaccinations in children, Japan, 2010-2013. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 1956-65
- 21) Tunkel A R, Hartman B J, Kaplan S L, Roos K L, Scheld W M, Whitley R J: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-84
- 22) Brouwer M C, Tunkel A R, van de Beek D: Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 469-92
- 23) 細菌性髄膜炎診療ガイドライン作成委員会 編：細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014 (監修 日本神経学会/日本神経治療学会/日本神経感染症学会), 南江堂, 東京, 2014; 1-121
- 24) Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, Chiba N, Murayama Y, Takayanagi R, et al: Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2008; 14: 424-32
- 25) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, Kobayashi R, Iwata S, Sunakawa K: Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1488-94
- 26) Hasegawa K, Chiba N, Kobayashi R, Murayama S Y, Iwata S, Sunakawa K, et al: Rapidly increasing prevalence of  $\beta$ -lactamase-nonproducing, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b in meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1509-14
- 27) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 編：JAID/ISC 感染症治療ガイド 2014, 日本感染症学会/日本化学療法学会, 東京, 2014; 1-347
- 28) Ubukata K, Muraki T, Igarashi A, Asahi Y, Konno M: Identification of penicillin and other beta-lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae* by polymerase chain reaction. *J Infect Chemother* 1997; 3: 190-7
- 29) Morozumi M, Chiba N, Okada T, Sakata H, Matsubara K, Iwata S, et al: Antibiotic susceptibility in relation to genotype of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Mycoplasma pneumoniae* responsible for community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2013; 19: 432-40
- 30) Asahi Y, Takeuchi Y, Ubukata K: Diversity of substitutions within or adjacent to conserved amino acid motifs of penicillin-binding protein 2X in cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1252-5
- 31) Hakenbeck R, Tarpay M, Tomaz A: Multiple changes of penicillin-binding proteins in penicillin-resistant

- clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1980; 17: 364-71
- 32) Chabbert Y A: Antagonisme in vitro entre l'érythromycine et la spiramycine. Ann Inst Pasteur (Paris) 1956; 90: 787-90
- 33) Finland M, Jones W F Jr, Nichols R L: Development of resistance and cross-resistance in vitro to erythromycin, carbomycin, spiramycin, oleandomycin and streptogramin. Proc Soc Exp Biol Med 1956; 93: 388-93
- 34) Garrod L P: The erythromycin group of antibiotics. Br Med J 1957; 2: 57-63
- 35) Courvalin P M, Carlier C, Chabbert Y A: Plasmid-linked tetracycline and erythromycin resistance on group D "streptococcus". Ann Inst Pasteur (Paris) 1972; 123: 755-9
- 36) Wilkins T D, Thiel T: Resistance of some species of clostridium to clindamycin. Antimicrob Agents Chemother 1973; 3: 136-7
- 37) Dixon J M, Lipinski A E: Infection with  $\beta$ -Haemolytic Streptococcus resistant to lincomycin and erythromycin and observations on zonal-pattern resistance to lincomycin. J Infect Dis 1974; 130: 351-6
- 38) Salaki J S, Blak R, Tally E P, Kislak J W: *Bacteroides fragilis* resistant to the administration of clindamycin. Am J Med 1976; 60: 426-8
- 39) Coyle M B, Minshew B H, Bland J A, Hsu P C: Erythromycin and clindamycin resistance in *Corynebacterium diphtheriae* from skin lesions. Antimicrob Agents Chemother 1979; 16: 525-7
- 40) Stopler T, Branski D: Resistance of *Mycoplasma pneumoniae* to macrolides, lincomycin and streptogramin B. J Antimicrob Chemother 1986; 18: 359-64
- 41) Burrige R, Warren C, Phillips I: Macrolide, lincosamide and streptogramin resistance in *Campylobacter jejuni/coli*. J Antimicrob Chemother 1986; 17: 315-21
- 42) Weaver J R, Pattee P A: Inducible resistance to erythromycin in *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol 1964; 88: 574-80
- 43) Lai C J, Weisblum B: Altered methylation of ribosomal RNA in an erythromycin-resistant strain of *Staphylococcus aureus*. Proc Nat Acad Sci 1971; 68: 856-60
- 44) Weisblum B, Holder S B, Halling S M: Deoxyribonucleic acid sequence common to staphylococcal and streptococcal plasmids which specify erythromycin resistance. J Bacteriol 1979; 138: 990-8
- 45) Courvalin P, Cartier C: Transposable multiple antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Mol Gen Genet 1986; 205: 291-7
- 46) Trieu-Cuot P, Poyart-Salmeron C, Carlier C, Courvalin P: Nucleotide sequence of the erythromycin resistance gene of the conjugative transposon Tn1545. Nucleic Acids Res 1990; 18: 3660
- 47) Stingemore N, Francis G R, Toohey M, McGeachie D B: The emergence of erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Fremantle, Western Australia. Med J Aust 1989; 150: 626-7, 630-1
- 48) Scott R J, Naidoo J, Lightfoot N F, George R C: A community outbreak of group A beta haemolytic streptococci with transferable resistance to erythromycin. Epidemiol Infect 1989; 102: 85-91
- 49) Seppälä H, Nissinen A, Järvinen H, Huovinen S, Herva E, Holm S E, et al: Resistance to erythromycin in group A streptococci. N Engl J Med 1992; 30: 292-7
- 50) Nelson C T, Mason E O Jr, Kaplan S L: Activity of oral antibiotics in middle ear and sinus infections caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: implications for treatment. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 585-9
- 51) Sutcliffe J, Tait-Kamradt A, Wondrack L: *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by efflux system. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 1817-24
- 52) Shortridge V D, Flamm R K, Ramer N, Beyer J, Tanaka S K: Novel mechanism of resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Diag Microbiol Infect Dis 1996; 26: 73-9
- 53) Clancy J, Petitpas J, Dib-Hajj F, Yuan W, Cronan M, Kamath A V, et al: Molecular cloning and functional analysis of a novel macrolide-resistant determinant, *mefA*, from *Streptococcus pyogenes*. Mol Microbiol 1996; 22: 867-79
- 54) Tait-Kamradt A, Clancy J, Cronan M, Dib-Hajj F, Wondrack L, Yuan W, et al: *mefE* is necessary for the erythromycin-resistant M phenotype in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2251-5
- 55) Griffith F: The Significance of Pneumococcal Types. J Hyg (Lond) 1928; 27: 113-59
- 56) Kobayashi H: Airway biofilm disease: Clinical manifestations and therapeutic possibilities using macrolides. J Infect Chemother 1995; 1: 1-15
- 57) Advisory Committee on Immunization Practices: Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2000; 49 (RR-9): 1-35
- 58) 厚生労働省：予防接種法の一部を改正する法律の施行等について。健発 0330 第 1 号，平成 25 年
- 59) Ishiwada N, Hishiki H, Nagasaki K, Naito S, Sato Y, Chang B, et al: The incidence of pediatric invasive *Haemophilus influenzae* and pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan before and after the introduction of conjugate vaccines. Vaccine 2014; 32: 5425-31
- 60) Chiba N, Morozumi M, Shouji M, Wajima T, Iwata S, Sunakawa K, et al: Rapid decrease of 7-valent conjugate vaccine coverage for invasive pneumococcal diseases in pediatric patients in Japan. Microb Drug Resist 2013; 19: 308-15
- 61) Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, Takahashi S, Takano M, Komori T, et al: Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. Epidemiol Infect 2010; 138: 61-8
- 62) Chiba N, Morozumi M, Shouji M, Wajima T, Iwata S, Ubukata K, et al: Changes in capsule and drug resistance of pneumococci after introduction of PCV7, Japan, 2010-2013. Emerg Infect Dis 2014; 20: 1132-9
- 63) Taylor S, Marchisio P, Vergison A, Harriague J, Hausdorff W P, Haggard M: Impact of pneumococcal conjugate vaccination on otitis media: a systematic review. Clin Infect Dis 2012; 54: 1765-73
- 64) Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al: Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med 2001; 344: 403-9
- 65) Kolpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen K S, Palmu A, Savolainen H, et al: Protective efficacy of a second

- pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1155-64
- 66) O'Brien K L, David A B, Chandran A, Moulton L H, Reid R, Weatherholtz R, et al: Randomized, controlled trial efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against otitis media among Navajo and White Mountain Apache infants. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 71-3
- 67) Ubukata K, Chiba N, Morozumi M, Iwata S, Sunakawa K; Working Group of Nationwide Surveillance for Bacterial Meningitis: Longitudinal surveillance of *Haemophilus influenzae* isolates from pediatric patients with meningitis throughout Japan, 2000-2011. *J Infect Chemother* 2013; 19: 34-41
- 68) CDC: Supplementary statement: change in administration schedule for haemophilus b conjugate vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39: 232-3
- 69) Haemophilus b conjugate vaccines for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children two months of age and older. Recommendations of the ACIP. *MMWR Recomm Rep* 1991; 40 (RR-1): 1-7
- 70) Bisgard K M, Kao A, Leake J, Strelbel P M, Perkins B A, Wharton M: *Haemophilus influenzae* invasive disease in the United States, 1994-1995: near disappearance of a vaccine-preventable childhood disease. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 229-37
- 71) Gratten M, Morey F, Hanna J, Hagget J, Pearson M, Torzillo P, et al: Type, frequency and distribution of *Haemophilus influenzae* in central Australian aboriginal children with invasive disease. *Med J Aust* 1994; 160: 728-9
- 72) Pedersen T, Howitz M, Ostergaard C: Clinical Characteristics of *Haemophilus influenzae* meningitis in Denmark in the post-vaccination era. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 439-46
- 73) Bruun B, Gahrn-Hansen B, Westh H, Kilian M: Clonal relationship of recent invasive *Haemophilus influenzae* serotype f isolates from Denmark and the United States. *J Med Microbiol* 2004; 53: 1161-5
- 74) Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis: Bacterial meningitis in the Netherlands. Annual report 2005, Univ Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands, 2006
- 75) van Driel J J, Bekker V, Spanjaard L, van der Ende A, Kuijpers T W: Epidemiologic and microbiologic characteristics of recurrent bacterial and fungal meningitis in the Netherlands, 1988-2005. *Clin Infect Dis* 2008; 47: e42-51
- 76) Scheifele D, Halperin S, Law B, King A, Halperin S, Morris R, et al: Invasive *Haemophilus influenzae* type b infections in vaccinated and unvaccinated children in Canada, 2001-2003. *CMAJ* 2005; 172: 53-6
- 77) McConnell A, Tan B, Scheifele D, Halperin S, Vaudry W, Law B, et al: Invasive infections caused by *Haemophilus influenzae* serotypes in twelve Canadian IMPACT centers, 1996-2001. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1025-31
- 78) Singleton R, Hammit L, Hennessy T, Bulkow L, Debyle C, Parkinson A, et al: The Alaska *Haemophilus influenzae* type b experience: lessons controlling a vaccine-preventable disease. *Pediatrics* 2006; 118: e421-9
- 79) Millar E V, O'Brien K L, Levine O S, Kvamme S, Reid R, Santosham M: Toward elimination of *Haemophilus influenzae* type B carriage and disease among high-risk American Indian children. *Am J Public Health* 2000; 90: 1550-4
- 80) Ribeiro G S, Reis J N, Cordeiro S M, Lima J B, Gouveia E L, Petersen M, et al: Prevention of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) meningitis and emerging of serotype replacement with type a strains after introduction of Hib immunization in Brazil. *J Infect Dis* 2003; 187: 109-16
- 81) von Gottberg A, Cohen C, Whitelaw A, Chhagan M, Flannery B, Cohen A L, et al: Invasive disease due to *Haemophilus influenzae* serotype b ten years after routine vaccination, South Africa, 2003-2009. *Vaccine* 2012; 30: 565-71
- 82) Feigin R D, Stechenberg B W, Chang M J, Dunkle L M, Wong M L, Palkes H, et al: Prospective evaluation of treatment of *Haemophilus influenzae* meningitis. *J Pediatr* 1976; 88: 542-8
- 83) Feldman W E, Ginsburg C M, McCracken G H Jr: Relation of concentrations of *Haemophilus influenzae* type b in cerebrospinal fluid to late sequelae of patients with meningitis. *J Pediatr* 1982; 100: 209-12
- 84) Lebel M H, McCracken G H Jr: Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatrics* 1989; 83: 161-7
- 85) Schaad U B, Suter S, Gianella-Borradori A, Pfenninger J, Auckenthaler R, Bernath O, et al: A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990; 322: 141-7
- 86) Radetsky M: Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 694-8
- 87) Bonadio W A: Medical-legal considerations related to symptom duration and patient outcome after bacterial meningitis. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 420-3
- 88) Bacterial meningitis: causes for concern. The Research Committee of the BSSI. *J Infect* 1995; 30: 89-94
- 89) Begg N, Cartwright K A, Cohen J, Kaczmarek E B, Innes J A, Leen C L, et al: Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment, and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. *J Infect* 1999; 39: 1-15
- 90) Aronin S I, Peduzzi P, Quagliarello V J: Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med* 1998; 129: 862-9
- 91) Miner J R, Heegaard W, Mapes A, Biros M: Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center. *J Emerg Med* 2001; 21: 387-92
- 92) Lu C H, Huang C R, Chang W N, Chang C J, Cheng B C, Lee P Y, et al: Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 352-8
- 93) Le Saux N; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee: Guidelines for the management of suspected and confirmed bacterial



- meningitis in Canadian children older than one month of age. *Paediatr Child Health* 2014; 19: 141-6
- 94) Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy P G, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, et al: EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008; 15: 649-59
- 95) Hasegawa K, Chiba N, Kobayashi E, Murayama S Y, Iwata S, Sunakawa K, et al: Rapidly increasing prevalence of  $\beta$ -lactamase-nonproducing, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b in patients with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1509-14
- 96) Ehrlich P: Das Sauerstoff-Bedürfnis des Organismus. Ein farbenanalytische Studie. Hirschwald, Berlin, 1885; 1-167
- 97) Goldmann E E: Die äussere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der "vitalen färbung." *Beitr Klin Chirug* 1909; 64: 192-265
- 98) Goldmann E E: Vitalfärbung am Zentralnervensystem. *Abh preussischen Acad Wiss Phys Math Kl* 1913; 1: 1-60
- 99) Ehrlich P, Shiga K: Farbentherapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung. *Berliner klin Wocheschr* 1904; 41: 329-32, 362-5
- 100) Nau R, Sorgel F, Eiffert H: Penetration of drug through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 858-83
- 101) Nau R, Prage H W, Muth P, Mahr G, Nenck S, Kolenda H, et al: Passage of cefotaxime and ceftriaxone into cerebrospinal fluid of patients with uninflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1518-24
- 102) Nau R, Lassek C, Kinzig-Schippers M, Thiel A, Prange H W, Sorgel F: Disposition and elimination of meropenem in cerebrospinal fluid of hydrocephalic patients with external ventriculostomy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2012-6
- 103) Trang J M, Jacob R F, Kearns G L, Brown A L, Wells T G, Underwood F L, et al: Cefotaxime and desacetylcefotaxime pharmacokinetics in infants and children with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 791-5
- 104) Del Rio M, McCracken G H Jr, Nelson J D, Chrane D, Shelton S: Pharmacokinetics and cerebrospinal fluid bactericidal activity of ceftriaxone in the treatment of pediatric patients with bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 622-7
- 105) Steele R W, Eyre L B, Bradsher R W, Weinfeld R E, Patel I H, Spicehandler J: Pharmacokinetics of ceftriaxone in pediatric patients with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 191-4
- 106) Latif R, Dajani A S: Ceftriaxone diffusion into cerebrospinal fluid of children with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 46-8
- 107) Morita A, Kamei S, Minami M, Yoshida K, Kawabata S, Kuroda H, et al: Open-label study to evaluate the pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety of meropenem for adult bacterial meningitis in Japan. *J Infect Chemother* 2014; 20: 535-40
- 108) 倉田和夫: 整形外科領域における Panipenem/Betamipron の血中及び骨組織内濃度の検討。 *Jpn J Antibiot* 1992; 45: 155-9
- 109) 春田恒和, 大倉完悦, 黒木茂一, 仁紙宏之, 檜村真弓, 西小利一, 他: Panipenem/Betamipron の小児科領域感染症に対する有効性, 安全性の検討及び髄液移行の検討 ペニシリン耐性肺炎球菌髄膜炎症例を含めて。 *Jpn J Antibiot* 1992; 45: 416-23
- 110) 岩井直一, 中村はるひ, 宮津光伸, 渡辺裕美, 種田陽一: 小児科領域における Panipenem/Betamipron の基礎的, 臨床的検討。 *Jpn J Antibiot* 1992; 45: 381-97
- 111) 古川正強, 岡田隆滋: 小児科領域感染症に対する Panipenem/Betamipron の使用成績。 *Jpn J Antibiot* 1992; 45: 424-9
- 112) 豊永義清, 矢守和子, 畠山和男, 河村研一, 瀬尾 究, 堀 誠: 小児科領域における Panipenem/Betamipron の基礎的, 臨床的検討。 *Jpn J Antibiot* 1992; 45: 329-51
- 113) 本廣 孝, 沖真一郎, 津村直幹, 佐々木宏和, 織田慶子, 古賀達彦, 他: 小児科領域における Meropenem の基礎的, 臨床的検討。 *Jpn J Antibiot* 1992; 45: 1356-84
- 114) Ward J I, Tsai T F, Filice G A, Fraser D W: Prevalence of ampicillin- and chloramphenicol-resistant strains of *Haemophilus influenzae* causing meningitis and bacteraemia: national survey of hospital laboratories. *J Infect Dis* 1978; 138: 421-4
- 115) Casal J: Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*: Serotype distribution of penicillin-resistant strains in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 222-5
- 116) Campos J, Garcia-Tornel S, Sanfeliu I: Susceptibility studies of multiply resistant *Haemophilus influenzae* isolated from pediatric patient and contacts. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 706-9
- 117) Paredes A, Taber L H, Yow M D, Clark D, Nathan W: Prolonged pneumococcal meningitis due to an organism with increased resistance to penicillin. *Pediatr Dis* 1976; 58: 378-81
- 118) Steinberg E A, Overturf G D, Baraff L J, Wilkins J: Penetration of cefamandol into spinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11: 933-5
- 119) Sande M A: Antibiotic therapy of bacterial meningitis: lessons we've learned. *Am J Med* 1981; 71: 507-10
- 120) McCracken G H, Nelson J D, Grimm L: Pharmacokinetics and bacteriological efficacy of cefoperazone, ceftriaxone, and moxalactam in experimental *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 262-7
- 121) Bradley J S, Connor J D: Ceftriaxone failure in meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* with reduced susceptibility to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 871-3
- 122) Klugman K P: Pneumococcal resistance to the third-generation cephalosporins: clinical, laboratory and molecular aspects. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 44: 63-7
- 123) Spratt B G: Distinct penicillin-binding proteins involved in the division, elongation, and shape of *Escherichia coli* K12. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72: 2999-3003
- 124) 生方公子: 各種抗菌薬に対する感受性。肺炎球菌に対する  $\beta$ -ラクタム系薬の作用機序。改訂 ペニシリン耐性肺炎球菌, 紺野昌俊, 生方公子 編, 協和企画, 東京, 1999; 79-95, 79-96
- 125) 紺野昌俊: 新・抗生物質の使い方 抗生物質の分類, 清水喜八郎, 紺野昌俊 編, 医学書院, 東京, 1993; 20-37
- 126) 紺野昌俊: 抗菌薬のブレイクポイントの考え方。 *日臨微生物誌* 1998; 8: 179-92
- 127) 千葉菜穂子, 諸角美由紀, 生方公子:  $\beta$ -ラクタム系薬耐

- 性肺炎球菌およびインフルエンザ菌に対する経口抗菌薬作用後の形態変化。Jpn J Antibiot 2012; 65: 323-34
- 128) Schaad U B, McCracken G E Jr, Looock C A, Thomas M L: Pharmacokinetics and bacteriological efficacy of moxalactam (LY127935), Netilmicin, and ampicillin in experimental gram-negative enteric bacillary meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1980; 17: 406-11
- 129) 藤井良知, 紺野昌俊, 生方公子: ペニシリン, セファロスポリン C 系薬剤による大腸菌のフィラメント形成並びにその臨床的意義について 第1篇 セファレキシン投与後慢性腎盂腎炎患児の尿中に出現した大腸菌のフィラメント像およびスフェロプラスと並びにそれらと再発の関係。感染症誌 1970; 44: 62-71, 第2篇 基礎的検討。Ibid. 72-85
- 130) 藤井良知, 紺野昌俊, 岡田日穂, 八森 啓, 生方公子: 小児科領域における Cefazoline の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 1978; 26: 645-57
- 131) 藤井良知, 紺野昌俊, 岡田日穂, 八森 啓, 生方公子: 小児科領域における Nafcillin の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 1971; 19: 733-48
- 132) 紺野昌俊, 生方公子, 高橋洋子, 桂新太郎, 柳瀬義男, 中山康子: T-1220 に関する基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 1977; 25: 1156-72
- 133) 生方公子, 高橋洋子, 紺野昌俊, 藤井良知: Mecillinam と Penicillin あるいは Cephalosporin 系薬との併用効果について。Chemotherapy 1978; 26: 351-60
- 134) 生方公子, 沢井 稔, 紺野昌俊: *Haemophilus influenzae* 感染症治療におけるペニシリン系抗生物質の意義について 第4篇 Ampicillin により誘導された *Haemophilus influenzae* のスフェロプラスからの再増殖について。Chemotherapy 1978; 26: 666-75
- 135) 紺野昌俊, 生方公子, 高橋洋子, 沢井 稔, 齊藤洪太: 形態変化の上からみた Cefotiam の抗菌作用に関する検討。Jpn J Antibiot 1979; 32: 583-97
- 136) CDC: Vital signs: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62: 165-70
- 137) Arnold R A, Thom K A, Sharm S, Phillips M, Johnson K, Morgan D J. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing bacteria. South Med J 2011; 104: 40-5
- 138) 金澤勝則, 上田 豊: 小児由来の各種臨床分離株に対する meropenem の in vitro 抗菌力。日化療会誌 2004; 52: 1-16
- 139) Tsumura R, Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Shibukawa M, Iida K, et al: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in the cerebrospinal fluid of neurosurgical patients. J Chemother 2008; 20: 615-21
- 140) Baba H, Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, Sunakawa K: Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric field in 2007, 2010, and 2012: drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* serotype b strain in Japan. J Infect Chemother 2015; 21: 277-83
- 141) 紺野昌俊: 各施設よりの現状報告と討論 再検討が迫られる市中感染症—PRSP, BLNAR を中心として—。Jpn J Antibiot 1999; 52 (Suppl B): 31-3, 「肺炎球菌等による市中感染症」アンケート調査中間報告。Ibid. 18-40
- 142) Ubukata K, Shibasaki Y, Yamamoto K, Chiba N, Hasegawa K, Takeuchi Y, et al: Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with beta-lactam resistance in beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1693-9
- 143) 日本耳科学会/日本小児耳鼻咽喉科学会/日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会 編: 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2013年版, 金原出版, 東京, 2013; 7-80
- 144) 紺野昌俊, 旭 泰子, 生方公子: 大腸菌のペニシリン結合蛋白に対する  $\beta$ -ラクタム薬の親和性が MIC, 殺菌効果ならびに形態変化に及ぼす影響について。日化療会誌 1999; 47: 271-86
- 145) Subcommittee on Management of acute Otitis Media: Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. Pediatrics 2004; 113: 1451-65
- 146) Lieberthal A S, Carroll A E, Chonmaitree T, Ganiats T G, Hoberman A, Jackson M A, et al: The diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2013; 131: e964-99
- 147) Niemela M, Uhari M, Jounio-Ervasti K, Loutonen J, Alho O P, Vierimaa E: Lack of specific symptomatology in children with acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 765-8
- 148) Rosenfeld R M, Vertrees J E, Carr J, Cipolle R J, Uden D L, Giebink G S, et al: Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: metaanalysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. J Pediatr 1994; 124: 355-67
- 149) Del Mar C, Glasziou P, Hayem M: Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. BMJ 1997; 314: 1526-9
- 150) Glasziou P P, Del Mar C B, Sanders S L, Hayem M: Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev 2004; (1): CD000219
- 151) Marcy M, Takata G, Chan L S, Shekelle P, Mason W, Wachsman L, et al: Management of acute otitis media. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2000; (15): 1-4
- 152) Kaur R, Casey J R, Pichichero M E: Relationship with original pathogen in recurrence of acute otitis media after completion of amoxicillin/clavulanate: bacterial relapse or new pathogen. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 1159-62
- 153) Leibovitz E, Greenberg D, Piglansky L, Raiz S, Porat N, Press J, et al: Recurrent acute otitis media occurring within one month from completion of antibiotic therapy: relationship to the original pathogen. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 209-16
- 154) Casey J R, Adlowitz D G, Pichichero M E: New patterns in the otopathogens causing acute otitis media six to eight years after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 2010; 29: 304-9
- 155) Pichichero M E, Casey J R, Almudever A: Reducing the frequency of acute otitis media by individualized care. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 473-8
- 156) Konno M, Baba S, Mikawa H, Hara K, Matsumoto F, Kaga K: Study of nasopharyngeal bacterial flora. Second report. Variations in nasopharyngeal bacterial flora in children aged 6 years or younger when administered antimicrobial agents. Part 2. J Infect Chemother 2006; 12: 305-30
- 157) Murphy T F, Kirkham C: Biofilm formation by nontypeable *Haemophilus influenzae*: strain variability, outer membrane antigen expression and role of pili. BMC Microbiol 2002; 2: 7
- 158) Ehrlich G D, Veeh R, Wang X, Costerton J W, Hayes J D, Hu F Z, et al: Mucosal biofilm formation on middle-ear mucosa in the chinchilla model of otitis media. JAMA 2002; 287: 1710-5
- 159) Allegrucci M, Hu F Z, Shen K, Hayes J, Ehrlich G D, Post J C, et al: Phenotype characterization of *Streptococcus pneumoniae* biofilm development. J Bacteriol

- 2006; 188: 2325-35
- 160) Hall-Stoodly L, Hu F Z, Gieseke A, Nistico L, Nguyen D, Hayes J, et al: Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *JAMA* 2006; 296: 202-11
- 161) Bakaletz L O: Bacterial biofilms in the upper airway-evidence for role in pathology and implications for treatment of otitis media. *Pediatr Respir Rev* 2012; 13: 154-9
- 162) Cundell D R, Gerard N P, Gerard C, Idanpaan-Heikkila I, Tuomanen E I: *Streptococcus pneumoniae* anchor to activated human cells by the receptor for platelet-activating factor. *Nature* 1995; 377: 435-8
- 163) Cundell D R, Pearce B J, Dandros J, Naughton A M, Masure H R: Peptide permeases from *Streptococcus pneumoniae* affect adherence to eukaryotic cells. *Infect Immun* 1995; 67: 2493-8
- 164) Talbot U M, Paton A W, Paton J C: Uptake of *Streptococcus pneumoniae* by respiratory epithelial cells. *Infect Immun* 1996; 64: 3777-7
- 165) St Geme J W 3rd, Falkow S: *Haemophilus influenzae* adheres to and enters cultured human epithelial cells. *Infect Immun* 1990; 58: 4036-44
- 166) van Schlifgaarde M, van Alphen L, Eijk P, Everts V, Dankert J: Paracytosis of *Haemophilus influenzae* through cell layers of NCI-H292 lung epithelial cells. *Infect Immun* 1995; 63: 4729-37
- 167) Swords W E, Ketterer M R, Shao J, Campbell C A, Weiser J N, Apicella M A: Binding of the non-typeable *Haemophilus influenzae* lipopoligosaccharide to the PAF receptor initiates host cell signaling. *Cell Microbiol* 2001; 3: 525-36
- 168) Clementi C F, Murphy T F: Non-typeable *Haemophilus influenzae* invasion and persistence in the human respiratory tract. *Front Cell Infect Microbiol* 2011; 1: 1
- 169) Gordon S B, Irving G R, Lawson R A, Lee M E, Read R C: Intracellular trafficking and killing of *Streptococcus pneumoniae* by human alveolar macrophages are influenced by opsonins. *Infect Immun* 2000; 68: 2286-93
- 170) Elm C, Braathen R, Bergmann S, Frank R, Vaerman J P, Kaetzel C S, et al: Ectodomains 3 and 4 human invasion of *Streptococcus pneumoniae* into epithelium. *J Biol Chem* 2004; 279: 6293-304
- 171) Singh S, Su Y C, Riesbeck K: Vitronectin in bacterial pathogenesis: a host protein used in complement escape and cellular invasion. *Mol Microbiol* 2010; 78: 545-60
- 172) Wang W Y, Lim J H, Li J D: Synergistic and feedback signaling mechanisms in the regulation of inflammation in respiratory infections. *Cell Mol Immunol* 2012; 9: 131-5
- 173) Kimaro Mlacha S Z, Romero-Steiner S, Hotopp J C, Kumar N, Ishmael N, Riley D R, et al: Phenotypic, genomic, and transcriptional characterization of *Streptococcus pneumoniae* interacting with human pharyngeal cells. *BMC Genomics* 2013; 14: 383
- 174) Shuto T: [Regulation of expression, function, and inflammatory responses of innate immune receptor Toll-like receptor-2 (TLR2) during inflammatory responses against infection]. *Yakugaku Zasshi* 2013; 133: 1401-9
- 175) Pichichero M E: Challenges in vaccination of neonates, infants and young children. *Vaccine* 2014; 30: 3886-94
- 176) Blauboer S M, Mansouri S, Tucker H R, Wang H L, Gabrielle V D, Jin L: The mucosal adjuvant cyclic di-GMP enhances antigen uptake and selectively activates pinocytosis-efficient cells in vivo. *Elife* 2015; 4. doi: 10.7554/eLife.06670
- 177) Giudicelli S, Tomasz A: Attachment of pneumococcal autolysin to wall teichoic acid, an essential step in enzymatic wall degradation. *J Bacteriol* 1984; 158: 1188-90
- 178) Lock R A, Paton J C, Hansman D: Comparative efficacy of pneumococcal neuraminidase and pneumolysin as immunogens protective against *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Pathog* 1988; 5: 461-7
- 179) Langermann S, Palaszynski S R, Burlein J E, Koenig S, Hanson M S, Briles D E, et al: Protective humoral response against pneumococcal infection in mice elected by recombinant bacilli Calmette-Guérin vaccines expressing pneumococcal surface protein A. *J Exp Med* 1994; 180: 2277-86
- 180) Sampson J S, Furlow Z, Whitney A M, Williams D, Facklam R, Carlone G M: Limited diversity of *Streptococcus pneumoniae* pasA among pneumococcal vaccine serotypes. *Infect Immun* 1997; 65: 1967-71
- 181) Sanchez-Beato A R, Lopez R, Garcia J L: Molecular characterization of PcpA: a novel choline-binding protein of *Streptococcus pneumoniae*. *FEMS Microbiol Lett* 1998; 164: 207-14
- 182) Ogunniyi A D, Woodrow M C, Poolman J T, Paton J C: Protection against *Streptococcus pneumoniae* elicited by immunization with pneumolysin and CbpA. *Infect Immun* 2001; 69: 5997-6003
- 183) Adamou J E, Heinrichs J H, Erwin A L, Walsh W, Gayle T, Dormtzer M, et al: Identification and characterization of a novel family of pneumococcal protein that are protective against sepsis. *Infect Immun* 2001; 69: 949-58
- 184) Bolduc G R, Buchet V, Jiang R Z, Geisselsolder J, Truong-Bolduc Q C, Rice P A, et al: Variability of outer membrane protein P1 and its evaluation as a vaccine candidate against experimental otitis media due to nontypeable *Haemophilus influenzae*: an unambiguous, multifaceted approach. *Infect Immun* 2000; 68: 4505-17
- 185) Vogel L, Duim B, Geluk F, Eijk P, Jansen H, Dankert J, et al: Immune selection for antigenic drift of major outer membrane protein P2 of *Haemophilus influenzae* during persistence in subcutaneous tissue cages in rabbits. *Infect Immun* 1996; 64: 980-6
- 186) Green B A, Farley J E, Quinn-Dey T, Deich R A, Zlotnick G W: The e(P4) outer membrane protein of *Haemophilus influenzae*: biologic activity of anti-e serum and cloning and sequencing of the structural gene. *Infect Immun* 1991; 59: 3191-8
- 187) Munson R S Jr, Grass S, West R: Molecular cloning and sequence of the gene for outer membrane protein P5 of *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun* 1993; 61: 4017-20
- 188) Murphy T F, Bartos L C, Campagnari A A, Nelson M B, Apicella M A: Antigenic characterization of the P6 protein of nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun* 1986; 54: 774-9
- 189) Barenkamp S J: Immunization with high-molecular weight adhesion proteins of nontypeable *Haemophilus influenzae* modifies experimental otitis media in chinchillas. *Infect Immun* 1996; 64: 1246-51
- 190) Barenkamp S J, St Geme J W 3rd: Identification of a

- second family of high-molecular adhesion proteins expressed by non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Mol Microbiol* 1996; 19: 1215-23
- 191) Akkoyunlu M, Ruan M, Forsgren A: Distribution of protein D, an immunoglobulin D-binding protein, in *Haemophilus* strains. *Infect Immun* 1991; 59: 1231-38
- 192) Webb D C, Cripps A W: Immunization with recombinant transferrin binding protein B enhances clearance of nontypeable *Haemophilus influenzae* from the rat lung. *Infect Immun* 1999; 67: 2138-44
- 193) Loosmore S M, Yang Y P, Coleman D C, Shortreed J M, England D M, Klein M H: Outer Membrane protein D15 is conserved among *Haemophilus influenzae* species and may represent universal protective antigen against invasive disease. *Infect Immun* 1997; 65: 3701-7
- 194) Kyd J M, Cripps A W: Potential of a novel protein, OMP26, from nontypeable *Haemophilus influenzae* to enhance pulmonary clearance in a rat model. *Infect Immun* 1998; 66: 2272-8
- 195) Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al: Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae*: a randomized double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367: 740-8
- 196) Munson R S Jr, Sasaki K: Protein D, putative immunoglobulin D-binding protein produced by *Haemophilus influenzae*, is glycerophosphodiester phosphodiesterase. *J Bacteriol* 1993; 175: 4569-71
- 197) Wallace F J, Clancy R L, Cripps A W: An animal model demonstration of enhanced clearance of nontypeable *Haemophilus influenzae* from the respiratory tract after antigen stimulation of gut-associated lymphoid tissue. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 311-6
- 198) Kyd J M, Cripps A W: Killed whole bacterial cell, a mucosal delivery system for the induction of immunity in the respiratory tract and middle ear: an overview. *Vaccine* 1999; 17: 1775-81
- 199) Poolman J T, Bakaletz L, Cripps A, Denoel P A, Forsgren A, Kyd J, et al: Developing a nontypeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) vaccine. *Vaccine* 2000; 19 (Suppl 1): 108-15
- 200) Oqunniyi A D, Paton J C, Kirby A C, McCullers J A, Cook J, Hyodo M, et al: c-di-GMP is an effective immunomodulator and vaccine adjuvant against pneumococcal infection. *Vaccine* 2008; 26: 4676-85
- 201) Yan H, KuoLee R, Tram K, Qiu H, Zhang J, Patel G B, et al: 3',5'-Cyclic diguanylic acid elicits mucosal immunity against bacterial infection. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 387: 581-4
- 202) Chen W, Kuolee R, Yan H: The potential of 3' 5' -cyclic diguanylic acid (c-di-GMP) as an effective vaccine adjuvant. *Vaccine* 2010; 28: 3080-5
- 203) Madhun A S, Haaheim L R, Nøstbakken J K, Ebbesen T, Chichester J, Yusibov V, et al: Intranasal c-di-GMP-adjuvanted plant-derived H5 influenza vaccine induces multifunctional Th1 CD4+ cells and strong mucosal and systemic antibody responses in mice. *Vaccine* 2011; 29: 4973-82
- 204) Gray P M, Forrest G, Wisniewski T, Porter G, Freed D C, DeMartino J A, et al: Evidence for cyclic diguanylate as a vaccine adjuvant with novel immunostimulatory activities. *Cell Immunol* 2012; 278: 113-9
- 205) Blaubeber S M, Gaberille V D, Jin L: MPYS/STING-mediated TNF- $\alpha$ , not type I INF, is essential for the mucosal adjuvant activity of (3'-5')-cyclic-di-guanosine-monophosphate in vivo. *J Immunol* 2014; 192: 492-502
- 206) Pichichero M E, Casey J R, Almudevar A: Non-protective responses to pediatric vaccines occur in children who are otitis prone. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 1163-8
- 207) Kaur R, Casey J R, Pichichero M E: Serum antibody response to five *Streptococcus pneumoniae* proteins during acute otitis media in otitis-prone and non-otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 645-50
- 208) Sharma S K, Casey J R, Pichichero M E: Reduced serum IgG responses to pneumococcal antigens in otitis-prone children may be due to poor memory-B-cell generation. *J Infect Dis* 2012; 205: 1225-9
- 209) Kaur R, Casey J R, Pichichero M E: Serum antibody response to three non-typeable *Haemophilus influenzae* outer membrane proteins during acute otitis media and nasopharyngeal colonization in otitis prone and non-otitis prone. *Vaccine* 2011; 29: 1023-8
- 210) Khan M N, Kaur R, Pichichero M E: Bacterial antibody response against P6, protein D, and OMP26 of nontypeable *Haemophilus influenzae* after acute otitis media in otitis-prone children. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012; 65: 439-47
- 211) Sharma S K, Casey J R, Pichichero M E: Reduced memory CG4 T-cell generation in the circulation of young children may contribute to the otitis-prone condition. *J Infect Dis* 2011; 204: 645-53
- 212) Sharma S K, Roumanes D, Almudevar A, Monsmann T R, Pichichero M E: CD4+ T-cell responses among adults and young children in response to *Streptococcus pneumoniae* ad *Haemophilus influenzae* vaccine candidate protein antigens. *Vaccine* 2013; 31: 3090-7
- 213) Brook I, Gober A E: Bacterial interference in the nasopharynx following antimicrobial therapy of acute otitis media. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 489-92
- 214) Faden H, Stanievich J, Brodsky L, Bernstein J, Ogura P L: Changes in nasopharyngeal flora during otitis media of childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 623-6
- 215) Faden H, Waz M J, Bernstein J M, Brodsky L, Stanievich J, Ogura P L: Nasopharyngeal flora in first three years of life in normal and otitis-prone children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100: 612-5
- 216) 中山栄一, 砂押克彦, 鈴木悦子, 小林玲子, 百村萌枝, 舟木尚美, 他: A 群溶血レンサ球菌性咽頭炎・扁桃炎に対する経口抗菌薬投与後の除菌率の比較. *Jpn J Chemother* 2004; 52: 426-32
- 217) Sanders E: Bacterial interference. 1. Its occurrence among the respiratory tract flora and characterization of inhibition of group A streptococci by viridans streptococci. *J Infect Dis* 1969; 120: 698-707
- 218) 増田真理子: 口腔内連鎖球菌の病原細菌に対する発育阻止作用: 急性気道感染症患児の咽頭における成績. *感染症誌* 1985; 59: 559-70
- 219) Roos K, Håkansson E G, Holm S: Effect of recolonization with "interfering" alpha streptococci on recurrences of acute and secretory otitis media in children: randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2001; 322: 210-2
- 220) Cantekin E I: alpha Streptococci and recurrences of otitis media. Tampering with microbial ecology is risky. *BMJ* 2001; 322: 1543
- 221) Joki-Erkkilä V P, Pukander J: alpha Streptococci and recurrences of otitis media. Right choice of antibiotic

- can decrease risk of recurrence. *BMJ* 2001; 322: 1543
- 222) Huovinen P: Bacteriotherapy: the time has come. *BMJ* 2001; 323: 353-4
- 223) Venezia R A, Robertson R G: Bacteriocidal substance produced by *Haemophilus influenzae* type b. *Can J Microbiol* 1975; 21: 1587-94
- 224) Venezia R A, Matusiak P M, Robertson R G: Bacteriocidal factor produced by *Haemophilus influenzae* b: partial purification of the factor and transfer of its genetic determinant. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11: 735-42
- 225) Murley Y M, Edlind T D, Plett P A, LiPuma J J: Cloning of the haemocin locus of *Haemophilus influenzae* type b and assessment of the role of haemocin in virulence. *Microbiology* 1998; 144: 2531-8
- 226) Twort F W: An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. *Lancet* 1915; 186: 1241-43
- 227) d'Herelle F: Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. *Comptes rendus Acad Sci Paris* 1917; 165: 373-5
- 228) Sulakvelidze A, Morris J G Jr: Bacteriophage as therapeutic agents. *Ann Med* 2001; 33: 507-9
- 229) Summers W C: Bacteriophage therapy. *Annu Rev Microbiol* 2001; 55: 437-51
- 230) Biswas B, Adhya S, Washart P, Paul B, Trostel A N, Powell B, et al: Bacteriophage therapy rescues mice bacteremic from a clinical isolate of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect Immun* 2002; 70: 204-10
- 231) McDonnell M, Lain R, Tomasz A: "Diphophage": a bacteriophage of *Diplococcus pneumoniae*. *Virology* 1975; 63: 577-82
- 232) Ronda C, López R, García E: Isolation and characterization of a new bacteriophage, Cp-1, infecting *Streptococcus pneumoniae*. *J Virol* 1981; 40: 551-9
- 233) García P, Martín A C, López R: Bacteriophages of *Streptococcus pneumoniae*: a molecular approach. *Microb Drug Resist* 1997; 3: 165-76
- 234) Sheehan M M, García J L, López R, García P: The lytic enzyme of pneumococcal phage Dp-1: a chimeric lysin of intergeneric origin. *Mol Microbiol* 1997; 25: 717-25
- 235) Fischetti V A, Gotschlich E C, Bernheimer A W: Purification and physical properties of group C streptococcal-phage-associated lysin. *J Exp Med* 1971; 133: 1105-17
- 236) Nelson D, Loomis L, Fischetti V A: Prevention and elimination of upper respiratory colonization of mice by group A streptococci by using a bacteriophage lytic enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4107-12
- 237) Loeffler J M, Nelson D, Fischetti V A: Rapid killing of *Streptococcus pneumoniae* with a bacteriophage cell wall hydrolase. *Science* 2001; 294: 2170-2
- 238) Jado I, López R, García E, Fenoll A, Gasal J, García P: Phage lytic enzymes as therapy for antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection in a murine sepsis model. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 967-73
- 239) Entenza J M, Loeffler J M, Grandgirard D, Fischetti V A, Moreillon P: Therapeutic effects of bacteriophage Cp-1 lysin against *Streptococcus pneumoniae* endocarditis in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4789-92
- 240) Grandgirard D, Loeffler J M, Fischetti V A, Leib S L: Phage lytic enzyme Cp-1 for antibacterial therapy in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 2008; 197: 1519-22
- 241) Resch G, Moreillon P, Fischetti V A: A stable phage lysin (Cpl-1) dimer with increased antipneumococcal activity and decreased plasma clearance. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38: 516-21
- 242) Heselpoth R D, Nelson D C: A new screening method for the directed evolution of thermostable bacteriolytic enzymes. *J Vis Exp* 2012; (69): pii: 4216
- 243) Monterroso B, López-Zumel C, García J L, Sáiz J L, García P, Campillo N E, et al: Unravelling the structure of the pneumococcal autolytic lysozyme. *Biochem J* 2005; 391: 41-9
- 244) Diez-Martinez R, de Paz H D, Bustamante N, García E, Menendez M, García P: Improving the lethal effect of cpl-7, a pneumococcal phage lysozyme with broad bactericidal activity, by inverting the net charge of its cell wall-binding module. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 5355-65
- 245) Djurkovic S, Loeffler J M, Fischetti V A: Synergistic killing of *Streptococcus pneumoniae* with the bacteriophage lytic enzyme Cpl-1 and penicillin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1225-8
- 246) Rodringuez-Cerrato V, García P, Del Prado G, García E, Gracia E, Huelves L, et al: In vitro interactions of LytA, the major pneumococcal autolysin, with two bacteriophage lytic enzymes (Cpl-1 and Pal), cefotaxime and *Streptococcus pneumoniae* strains. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1159-62
- 247) Gilmer D B, Schmitz J E, Euler C W, Fischetti V A: Novel bacteriophage lysin with broad lytic activity protects against mixed infection by *Streptococcus pyogenes* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2743-50
- 248) Stakevic U, Bortesi L, Virgailis M, Ruzauskas M, Girtch A, Razanskiene A: High-yield production of a functional bacteriophage lysin with antipneumococcal activity using a plant virus-based expression system. *J Biotechnol* 2015; 200: 10-6
- 249) Schuch R, Nelson D, Fischetti V A: A bacteriolytic agent that detects and kills *Bacillus anthracis*. *Nature* 2002; 418: 884-9
- 250) 国立感染症研究所感染症情報センター: 特集マイコプラズマ肺炎 2012年9月現在, *IASR* 2012; 33: No. 10
- 251) Bradley J S, Byington C L, Shah S S, Alverson B, Carter E R, Harrison C, et al: The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53: e25-76
- 252) Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al: British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66 (Suppl 2): ii1-23
- 253) Yamazaki T, Kenri T: Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Japan and Therapeutic Strategies for Macrolide-Resistant *M. pneumoniae*. *Front Microbiol* 2016; 7: 693
- 254) Lind K, Bentzon M W: Ten and a half years seroepidemiology of mycoplasma pneumoniae infection in Denmark. *Epidemiol Infect* 1991; 107: 189-99
- 255) Kingston J R, Chanock R M, Mufson M A, Hellman L P, James W D, Fox H H, et al: Eaton agent Pneumonia. *JAMA* 1961; 176: 118-23

- 256) Eaton M D, Meiklejohn G, van Herick W: Studies on the etiology of primary atypical pneumonia: A filterable agent transmissible to cotton rat, hamsters, and chick embryos. *J Exp Med* 1944; 79: 649-68
- 257) Liu C, Eaton M D, Heyl J T: Studies on primary atypical pneumonia. II. Observations concerning the development and immunological characteristics of antibody in patients. *J Exp Med* 1959; 109: 545-56
- 258) Chanock R M, Cook M K, Fox H H, Parrott R H, Huebner R J: Serologic evidence of infection with Eaton agent in lower respiratory illness in childhood. *N Engl J Med* 1960; 262: 648-50
- 259) Chanock R M, Rifkind D, Kravetz H M, Knight V, Johnson K M: Respiratory disease in volunteers infected with Eaton agent: a preliminary report. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1961; 47: 887-90
- 260) Spuesens E B, Fraaij P L, Vissr E G, Hoogenboezem T, Hop W C, van Adrichem L N, et al: Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med* 2013; 10: e1001444
- 261) Basarab M, Macrae M B, Curtis C M: Atypical pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 247-51
- 262) Meyer Sauteur P M, Unger W W, Nadal D, Berger C, Vink C, van Rossum A M: Infection with and Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in Children. *Front Microbiol* 2016; 7: 329
- 263) Nakayama E, Hasegawa K, Morozumi M, Kobayashi R, Chiba N, Iitsuka T, et al: Rapid optimization of antimicrobial chemotherapy given to pediatric patients with community-acquired pneumonia using PCR techniques with serology and standard culture. *J Infect Chemother* 2007; 13: 305-13
- 264) Okada T, Morozumi M, Sakata H, Takayanagi R, Ishiwada N, Sato Y, et al: A practical estimating etiologic agents using real-time PCR in pediatric inpatients with community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2012; 18: 832-40
- 265) Morozumi M, Hasegawa K, Kobayashi R, Inoue N, Iwata N, Kuroki H, et al: Emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23S rRNA gene mutation. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2302-6
- 266) Matsubara K, Morozumi M, Okada T, Matsushima T, Komiyama O, Shoji M, et al: A comparative clinical study of macrolide-sensitive and macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in pediatric patients. *J Infect Chemother* 2009; 15: 380-3
- 267) Okada T, Morozumi M, Tajima T, Hasegawa M, Sakata H, Ohnari S, et al: Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in a 2011 outbreak among Japanese children. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1642-9
- 268) Rasch J R, Mogabgab W J: Therapeutic effect of erythromycin on *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)* 1965; 5: 693-9
- 269) Shames J M, George R B, Holliday W B, Rasch J R, Morgabgab W J: Comparison of antibiotics in the treatment of mycoplasma pneumonia. *Arch Intern Med* 1970; 125: 680-4
- 270) Taylor-Robinson D, Bébéar C: Antibiotic susceptibilities of mycoplasmas and treatment of mycoplasmal infections. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 622-30
- 271) Foy H M, Grayston T, Kenny G E, Alexander E R, McMahan R: Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infection in families. *JAMA* 1966; 197: 859-66
- 272) Jensen K J, Senterfit L B, Scully W E, Conway T J, West R F, Drummy W W: *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. An epidemiologic appraisal in families treated with oxytetracycline. *Am J Epidemiol* 1967; 86: 419-32
- 273) Smith C B, Friedewald W T, Chanock R M: Shedding of *Mycoplasma pneumoniae* after tetracycline and erythromycin therapy. *N Engl J Med* 1967; 25: 1172-5
- 274) Mazzali R, Taylor-Robinson D: The behaviour of T-mycoplasmas in tissue culture. *J Med Microbiol* 1971; 4: 125-38
- 275) Baseman J B, Lange M, Criscimagna N L, Giron J A, Thomas C A: Interplay between mycoplasmas and host target cells. *Microb Pathog* 1995; 19: 105-16
- 276) Goldwater P N, Martin A J, Ryan B, Morris S, Thompson J, Kok T W, et al: A survey of nosocomial respiratory viral infections in a children's hospital: occult respiratory infection in patients admitted during an epidemic season. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12: 231-8
- 277) Waites K B, Talkington D F: *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 697-728
- 278) Dorigo-Zetsma J W, Zaat S A, Wertheim-van Dillen P M, Spanjaard L, Rijntjes J, van Waveren G, et al: Comparison of PCR, culture, and serological tests for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infection in children. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 14-7
- 279) Morozumi M, Hasegawa K, Chiba N, Iwata S, Kawamura N, Kuroki H, et al: Application of PCR for *Mycoplasma Pneumoniae* detection in children with community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2004; 10: 274-9
- 280) Kawai Y, Miyashita N, Kubo M, Akaike H, Nishizawa Y, Saito A, et al: Therapeutic efficacy of macrolides, minocycline, and tosufloxacin against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2252-8
- 281) Morozumi M, Iko A, Murayama S Y, Hasegawa K, Kobayashi R, Iwata S, et al: Assessment of real-time PCR for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients. *Can J Microbiol* 2006; 52: 125-9
- 282) Morozumi M, Chiba N, Okada T, Sakata H, Matsubara K, Iwata S, et al: Antibiotic susceptibility in relation to genotype of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Mycoplasma pneumoniae* responsible for community-acquired pneumoniae in children. *J Infect Chemother* 2013; 19: 432-40
- 283) 藤井良知, 紺野昌俊, 宇野 進, 大滝千佐子, 岡田一穂, 八森 啓, 他: Doxycycline の小児科領域における基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 1969; 17: 228-34
- 284) 中沢 進, 佐藤 肇, 大高常正, 平沢与枝子: 新遷延性 TC 剤, Doxycycline に関する 2, 3 の検討。 *Chemotherapy* 1969; 17: 235-41
- 285) 藤井良知, 紺野昌俊, 岡田一穂, 八森 啓, 生方公子: 小児科領域における Minocycline の基礎的臨床的検討。 *Jpn J Antibiot* 1969, 22: 451-7
- 286) 佐藤吉壮, 楠本 裕, 岩田 敏, 秋田博伸, 横田隆夫, 砂川慶介: 小児科領域における minocycline の体内動態に関する検討。 *Chemotherapy* 1992; 40: 1320-6
- 287) 砂川慶介, 岩井直一, 岩田 敏, 尾内一信, 坂田 宏,

- 鈴木賢二, 他: 母集団薬物動態—薬力学的解析に基づく tosfloxacin 小児用細粒の臨床推奨用量。日化療会誌 2010; 58 (Suppl 2): 69-77
- 288) Couch R B, Cate T R, Chanock R M: Infection with artificially propagated Eaton agent (*Mycoplasma pneumoniae*). Implications for development of attenuated vaccine for cold agglutinin-positive pneumonia. JAMA 1964; 187: 442-7
- 289) Jensen K E, Senterfit L B, Chanock R M, Smith C B, Purcell R H: An inactivated *Mycoplasma pneumoniae* vaccine. JAMA 1965; 194: 248-52
- 290) Smith C B, Chanock R M, Friedewald W T, Alfred R H: *Mycoplasma pneumoniae* infections in volunteers. Ann N Y Acad Sci 1967; 143: 471-83
- 291) Smith C B, Friedewald W T, Chanock R M: Inactivated *Mycoplasma pneumoniae* vaccine evaluation in volunteers. JAMA 1967; 199: 353-8
- 292) Fernald G W, Clyde W A: Protective effect of vaccines in experimental *Mycoplasma pneumoniae* disease. Infect Immun 1970; 1: 559-65
- 293) Brown R C, Hendley J O, Gwaltney J M Jr: *Mycoplasma pneumoniae* vaccine: antigenicity of buffered antigens in volunteers. Infect Immun 1972; 5: 657-61
- 294) Brunner H, Greenberg H B, James W D, Horswood R L, Couch R B, Chanock R M: Antibody to *Mycoplasma pneumoniae* in nasal secretions and sputa of experimentally infected human volunteers. Infect Immun 1973; 8: 612-20
- 295) Collier A M, Clyde W A: Relationships between *Mycoplasma pneumoniae* and human respiratory epithelium. Infect Immun 1971; 3: 694-701
- 296) Hu P C, Collier A M, Baseman J B: Alterations in the metabolism of hamster tracheas in organ culture after infection by virulent *Mycoplasma pneumoniae*. Infect Immun 1975; 1: 704-10
- 297) Hu P C, Collier A M, Baseman J B: Interaction of virulent *Mycoplasma pneumoniae* with hamster tracheal organ cultures. Infect Immun 1976; 14: 217-24
- 298) Hu P C, Collier A M, Baseman J B: Surface parasitism by *Mycoplasma pneumoniae* of respiratory epithelium. J Exp Med 1977; 145: 1328-43
- 299) Baseman J B, Cole R M, Krause D C, Leith D K: Molecular basis for cytoadsorption of *Mycoplasma pneumoniae*. J Bacteriol 1982; 151: 1514-22
- 300) Morrison-Plummer J, Leith D K, Baseman J B: Biological effects of anti-lipid and anti-protein monoclonal antibodies on *Mycoplasma pneumoniae*. Infect Immun 1986; 53: 398-403
- 301) Krause D C, Balish M F: Structure, function, and assembly of the terminal organelle of *Mycoplasma pneumoniae*. FEMS Microbiol Lett 2001; 198: 1-7
- 302) Himmelreich R, Hibert H, Plagens H, Pirkl E, Li B C, Hermann R: Complete sequence analysis of the genome of the bacterium *Mycoplasma pneumoniae*. Nucleic Acids Res 1996; 24: 4420-49
- 303) Baseman J B, Reddy S P, Dallo S F: Interplay between mycoplasma surface proteins, airway cells, and the protein manifestations of mycoplasma-mediated human infections. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: S137-44
- 304) Kannan T R, Baseman J B: ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin of *Mycoplasma pneumoniae* represents unique virulence determinant among bacterial pathogens. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103: 6724-9
- 305) Spuesens E B, van de Kreeke N, Estevão S, Hoogenboezem T, Sluijter M, Hartwig N G, et al: Variation in a surface-exposed region of the *Mycoplasma pneumoniae* P40 protein as a consequence of homologous DNA recombination between RepMP5 elements. Microbiology 2011; 157: 473-83
- 306) Waldo R H 3rd, Popham P L, Romero-Arroyo C E, Mothershed E A, Lee K K, Krause D C: Transcriptional analysis of the hmw gene cluster of *Mycoplasma pneumoniae*. J Bacteriol 1999; 181: 4978-85
- 307) Nuyttens H, Cyncynatus C, Renaudin H, Pereyre S, Bébéar C: Identification, expression and serological evaluation of the recombinant ATP synthase beta subunit of *Mycoplasma pneumoniae*. BMC Microbiol 2010; 10: 216
- 308) Duffy M F, Whithear K G, Noormohammadi A H, Markham P F, Catton M, Leydon J, et al: Indirect enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G reactive with a recombinant protein expressed from the gene encoding the 116-kilodalton protein of *Mycoplasma pneumoniae*. J Clin Microbiol 1999; 37: 1024-9
- 309) Tabassum I, Chaudhry R, Chourasia B K, Malhortra P: Identification of N-terminal 27 kDa fragment of *Mycoplasma pneumoniae* P116 protein as specific immunogen in *Mycoplasma pneumoniae* infection. BMC Infect Dis 2010; 10: 350
- 310) Schurwanz N, Jacobs E, Dunke R: Strategy to create chimeric proteins derived from functional adhesin regions of *Mycoplasma pneumoniae* for vaccine development. Infect Immun 2009; 77: 5007-15
- 311) Dumke R, Jacobs E: Antibody response to *Mycoplasma pneumoniae*: protection of host and influence on outbreak? Front Microbiol 2016; 7: 39

A proposal for the future for the Japanese Society of Chemotherapy  
Part 3. Issues involved in infectious diseases due to antimicrobial-resistant microorganisms

Masatoshi Konno, M.D., Ph.D.  
Professor Emeritus, Teikyo University

Currently in Japan, about 80% of the top three bacteria causing community-acquired respiratory tract infections (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Mycoplasma pneumoniae*) have either gene encoding or genetic mutations rendering them resistant to  $\beta$ -lactam and macrolide antibiotics. Infections caused by these bacteria are largely associated with infants' development of antibody responses in infants; unfortunately not only is the development of new oral antimicrobial agents with definite efficacy against these antimicrobial-resistant bacteria at a dead end, but concerned researchers and clinicians lack a sense of crisis.

The increasing number of penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) and  $\beta$ -lactamase nonproducing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) in Japan is caused by the frequent use of oral cephem antibiotics. Oral cephem antibiotics selectively inhibit the functions of penicillin-binding protein (PBP), which mediates the synthesis of the septum at cell division. They damage the bacterial cell wall, but since it takes some time before bacteriolysis occurs, mutations in *pbp2x* or *ftsI* encoding enzymes of cell wall synthesis occur during this interval. In addition, many PRSPs have a macrolide-resistant gene. The reason is that transformation and transduction easily occur in *S. pneumoniae*.

The number of cases of bacterial meningitis associated with PRSP or BLNAR has greatly decreased through routine vaccination with the conjugate vaccine; however, PRSP started to emerge in *S. pneumoniae* of the non-vaccine serotype. BLNAR of nontypeable *H. influenzae* (NTHi) still continues to cause acute otitis media, and the incidence rate of recurrent otitis media has not changed.

The reason for epidemics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* (MRMP) is that bacteria continue to be transmissible and may spread in the community despite macrolide antibiotic therapy. Some physicians recommend tosylflouxacin; however, MRMP continues to be transmissible even after the fever has subsided. We are left with the problem of how to suppress the transmission of the bacteria while shortening the duration of the use of tetracycline antibiotics, and how to minimize the side effects like abnormal tooth development associated with this therapeutic regimen.

The guideline on community-acquired respiratory tract infections must be updated on the indicated usage of antimicrobial agents for empiric therapy. In addition, academic societies that handle infectious diseases must present measures to also actively involve departments other than the clinical departments, such as pharmacy, chemistry, science, agriculture and veterinary medicine, as well to conduct research that will lead to the development of new anti-infectious medications. That is the responsibility that the Japanese Society of Chemotherapy should take in the community.