

## 喀痰由来病原細菌の $\beta$ -lactamase 活性と薬剤感受性との相関

— $\beta$ -lactamase 阻害剤配合の意義—

渡 辺 彰・大泉 耕太郎

東北大学抗酸菌病研究所内科学部門\*

千葉 潤一・加藤 美和

仙台厚生病院臨床検査部細菌検査科

(昭和 63 年 12 月 15 日受付)

1988 年 1～6 月の 6 か月間に仙台厚生病院で分離された喀痰由来病原細菌 538 株のうち 271 株について一濃度ディスク法による薬剤 (ABPC, PIPC, CEZ, CTM, CMZ, CPZ, SBT/CPZ, LMOX, CZON, IPM) 感受性の測定および bromocresol purple を用いた pH ディスク法による  $\beta$ -lactamase 活性の測定を同時に行なった。538 株中グラム陽性菌は 165 株 (30.7%), グラム陰性菌は 371 株 (69.0%), 嫌気性菌は 2 株 (0.4%) を数えた。同時測定を行なった 271 株中 171 株 (63.1%) が  $\beta$ -lactamase を産生していたが、その頻度はグラム陰性菌の 61.3% (122/199) に対してグラム陽性菌では 68.1% (49/72), また、外来由来株の 55.1% (49/89) に対し入院由来株では 67.0% (122/182) であった。 $\beta$ -lactamase 産生株のディスク感受性は、ABPC と CEZ に対して全般的に低下しており、また PIPC, CTM, CMZ, CPZ, LMOX, CZON に対しては菌種により一部に、あるいは広範囲に低下が見られた。しかし、IPM と SBT/CPZ に対しては全般的に高感受性を保っており、 $\beta$ -lactamase 産生菌が起炎菌となる確率の高い immuno compromised host における併発感染に対する IPM と SBT/CPZ の有用性が示唆された。

**Key words:** 喀痰由来病原細菌,  $\beta$ -lactamase, ディスク感受性,  $\beta$ -lactamase 阻害剤

近年の抗生物質の飛躍的な発展にもかかわらず、臨床の場では immunocompromised host の増加と薬剤の使用頻度の増大に伴って薬剤耐性菌の増加が見られる。特に使用頻度の高い  $\beta$ -lactam 系抗生物質に対しては、 $\beta$ -lactamase 産生の機序による耐性菌が増加しているが、その対策の一つとして  $\beta$ -lactamase 阻害剤を開発して既存の薬剤と配合・結合する方法がある。本研究では、呼吸器感染症の検体として最も多数を占める喀出喀痰を取り上げ、その分離病原細菌の薬剤感受性が  $\beta$ -lactamase 阻害剤を配合したときにどのように変化・改善するかを、 $\beta$ -lactamase 活性との関連の観点から観察し、興味ある知見を得たので以下に報告する。

### I. 材料と方法

#### 1. 対象菌株

1988 年 1 月から 6 月までに仙台厚生病院臨床検査部細菌検査科に提出された検体から分離・同定された病原細菌は 580 株を数えたが、その内の喀痰由来病原細菌は 538 株であった。この 538 株のうち 271 株を検討の対

象とした。

#### 2. 薬剤感受性測定

271 株の薬剤感受性を一濃度ディスク (昭和) 法により測定した。使用した感受性ディスクは ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC), cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), cefmetazole (CMZ), cefoperazone (CPZ), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), latamoxef (LMOX=moxalactam), cefuzonam (CZON), imipenem (IPM) の 10 剤である。培地に菌を接種後、ディスクを置き、37°C で 24 時間培養し、阻止円の直径を測定して感受性を-, +, ++, +++ の 4 段階に判定した。

#### 3. $\beta$ -lactamase 活性の測定

$\beta$ -lactamase 活性を pH ディスク法により測定した。使用したディスクはペータ・チェック (台糖ファイザー株式会社) であり、1 枚のディスクには基質として penicillin-G あるいは cefazolin をそれぞれ 4.5 mg 含み、pH 指示薬として bromocresol purple を 3  $\mu$ g 含んでいる。他に対照として bromocresol purple のみを

\* 仙台市星陵町 4 番 1 号

Table 1. Bacteriology of 538 strains isolated from the sputum of patients in Sendai Kosei Hospital during the period from January to June 1988

Species	Number of strains	Clinic	
		Outpatient	Inpatient
Total	538	149	389
Gram-positive cocci	165	36	129
<i>S. aureus</i>	94	18	76
<i>S. epidermidis</i>	18		18
<i>S. pneumoniae</i>	32	14	18
<i>S. pyogenes</i>	12	2	10
<i>Streptococcus</i> sp.	3	1	2
<i>E. faecalis</i>	6	1	5
Gram-negative bacteria	371	113	258
<i>H. influenzae</i>	25	17	8
<i>Haemophilus</i> sp.	39	18	21
<i>B. catarrhalis</i>	20	16	4
<i>E. coli</i>	8	3	5
<i>K. pneumoniae</i>	25	4	21
<i>K. oxytoca</i>	16	1	15
<i>Klebsiella</i> sp.	1		1
<i>P. mirabilis</i>	3	1	2
<i>M. morgani</i>	2		2
<i>Citrobacter</i> sp.	10	2	8
<i>E. aerogenes</i>	5	2	3
<i>E. cloacae</i>	34	1	33
<i>Enterobacter</i> sp.	5		5
<i>S. marcescens</i>	9	1	8
<i>Serratia</i> sp.	5	2	3
<i>P. aeruginosa</i>	59	31	28
<i>P. cepacia</i>	1		1
<i>Pseudomonas</i> sp.	24	5	19
<i>X. maltophilia</i>	32	4	28
<i>Flavobacterium</i> sp.	11		11
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	
<i>Acinetobacter</i> sp.	36	4	32
Anaerobe	2		2
<i>Bacteroides</i> sp.	2		2

含むディスクも使用した。pH 7.5 の 0.01 M 磷酸塩緩衝液 30  $\mu$ l を滴下して湿潤化させた同ディスクの表面に、被検菌株の白金耳量を塗抹後、30 分以内にディスクの色調が青色から黄色に変化したものをそれぞれ penicillinase (PCase) 陽性および cephalosporinase (CCase) 陽性とした。

#### 4. データの解析

各菌種毎に、 $\beta$ -lactamase 活性の有無およびその型別

を解析した。さらに、 $\beta$ -lactamase 活性の型別の SBT/CPZ に対するディスク感受性を、その他の薬剤に対するディスク感受性と比較・観察した。

## II. 成績

### 1. 菌株の分布

分離・同定された 538 株の菌種別内訳と、その入院・外来別内訳を Table 1 に示した。538 株中、グラム陽性菌は 165 株、30.7%、グラム陰性菌は 371 株、69.0%、

Table 2.  $\beta$ -lactamase activity\* of 271 strains tested

Species	Number of strains tested	$\beta$ -lactamase positive strains			
		Total (%)	Type of $\beta$ -lactamase		
			PCase	CSase	PCase+CSase
Total	271	171 ( 63)	59	58	54
Gram-positive cocci	72	49 ( 68)	44		5
<i>S. aureus</i>	62	41 ( 66)	39		2
<i>S. epidermidis</i>	9	8 ( 89)	5		3
<i>S. pneumoniae</i>	1	( 0)			
Gram-negative bacteria	199	122 ( 61)	15	58	49
<i>H. influenzae</i>	22	1 ( 5)			1
<i>Haemophilus</i> sp.	21	1 ( 5)			1
<i>B. catarrhalis</i>	14	13 ( 93)	6		7
<i>K. pneumoniae</i>	17	4 ( 24)	4		
<i>K. oxytoca</i>	11	2 ( 18)	2		
<i>Citrobacter</i> sp.	5	4 ( 80)	1	2	1
<i>E. cloacae</i>	22	22 (100)		19	3
<i>P. aeruginosa</i>	25	22 ( 88)	1	12	9
<i>Pseudomonas</i> sp.	16	13 ( 81)		3	10
<i>X. maltophilia</i>	12	11 ( 92)	1		10
<i>Flavobacterium</i> sp.	9	8 ( 89)		1	7
<i>Acinetobacter</i> sp.	25	21 ( 84)		21	

\*: tested by pH disk method using PC-G, CEZ and bromocresol purple

嫌気性菌は2株, 0.4% をそれぞれ数えた。また, 外来患者由来株は149株, 27.7%, 入院患者由来株は389株, 72.3% を数えたが, グラム陰性菌よりもグラム陽性菌において入院患者由来株の比率が高かった。菌種別分離株数は多い順に *S. aureus* 94株 (17.5%), *P. aeruginosa* 59株 (11.0%), *Haemophilus* sp. 39株 (7.2%), *Acinetobacter* sp. 36株 (6.7%), *E. cloacae* 34株 (6.3%), *S. pneumoniae* および *X. maltophilia* が共に32株 (5.9%), *H. influenzae* および *K. pneumoniae* が共に25株 (4.6%), *Pseudomonas* sp. 24株 (4.5%), *B. catarrhalis* 20株 (3.7%) を数え, 他の菌種はすべて20株未満であった。主な菌種の内, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *P. aeruginosa* の3菌種では, 入院患者由来株より外来患者由来株の方が多かった。

## 2. $\beta$ -lactamase 活性の分布

$\beta$ -lactamase 活性を測定した271株の成績をTable 2およびTable 3に示した。Table 2には菌種毎の $\beta$ -lactamase 産生株の頻度および $\beta$ -lactamase の型を示した。全体では271株中171株 (63.1%) が産生していたが, グラム陽性菌では68.1%, グラム陰性菌では61.3% の頻度であった。型別ではPCaseのみ産生のもの, CSaseのみ産生のもの, およびPCaseとCSase

を共に産生するもの, の比率はほぼ同等であったが, 総じて, グラム陽性菌ではPCase産生菌の比率が高く, グラム陰性菌ではCSase産生菌の比率が高かった。

Table 3には入院・外来別の $\beta$ -lactamase産生株の頻度を示した。その頻度は外来患者由来株では89株中49株 (55.1%), 入院患者由来株では182株中122株 (67.0%) であり, 後者でその比率が高かったが, グラム陽性菌のみに限ると, その比率は77.8% 対64.8% で外来患者由来株の方が高かった。なお, 外来患者由来株のグラム陽性菌は18株すべてが *S. aureus* であった。

## 3. $\beta$ -lactamase 活性の型別に見た薬剤感受性とその相関

Fig. 1からFig. 8には, 主な菌種毎の $\beta$ -lactamaseの有無とその型別に分けて, SBT/CPZと他の $\beta$ -ラクタム剤とに対するディスク感受性の相関を示した。Fig. 1の *S. aureus* ではPCase産生株が66.1% と多数を占めたが, これらの株のABPC, PIPCおよびCPZに対する感受性は低下していた。Fig. 2の *H. influenzae* では22株中1株のみが $\beta$ -lactamase産生株であり, この株のABPCとCEZに対する感受性は低下していた。Fig. 3の *B. catarrhalis* は92.9% が $\beta$ -lactamase産生株であったが, ABPCとCEZ以外の薬剤に対しては高

Table 3. Distribution of  $\beta$ -lactamase activity\*  
(Comparison between outpatients and inpatients)

Species	Number of strains			
	Outpatient		Inpatient	
	total	$\beta$ -lactamase positive strains	total	$\beta$ -lactamase positive strains
Total	89	49 ( 55)**	182	122 ( 67)
Gram-positive cocci	18	14 ( 78)	54	35 ( 65)
<i>S. aureus</i>	18	14 ( 78)	44	27 ( 62)
<i>S. epidermidis</i>			9	8 ( 89)
<i>S. pneumoniae</i>			1	( 0)
Gram-negative bacteria	71	35 ( 49)	128	87 ( 68)
<i>H. influenzae</i>	14	( 0)	8	1 ( 13)
<i>Haemophilus</i> sp.	11	1 ( 9)	10	( 0)
<i>B. catarrhalis</i>	12	11 ( 92)	2	2 (100)
<i>K. pneumoniae</i>	4	( 0)	13	4 ( 31)
<i>K. oxytoca</i>	1	( 0)	10	2 ( 20)
<i>Citrobacter</i> sp.	2	1 ( 50)	3	3 (100)
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100)	21	21 (100)
<i>P. aeruginosa</i>	16	14 ( 88)	9	8 ( 89)
<i>Pseudomonas</i> sp.	4	4 (100)	12	9 ( 75)
<i>X. maltophilia</i>	2	2 (100)	10	9 ( 90)
<i>Flavobacterium</i> sp.			9	8 ( 89)
<i>Acinetobacter</i> sp.	4	1 ( 25)	211	20 ( 95)

\*: tested by pH disk method using PC-G, CEZ and bromocresol purple

\*\* : percent of strains

い感受性が見られた。Fig. 4 の *K. pneumoniae* では 23.5% の株が  $\beta$ -lactamase を産生していたが、これらの株の ABPC と PIPC に対する感受性は低下していた。Fig. 5 の *E. cloacae* では全株が CSase を産生していたが、これらの株の ABPC, CEZ, CTM, CMZ に対する感受性は低下していた。Fig. 6 の *P. aeruginosa* では 88% の株が  $\beta$ -lactamase を産生していたが、これらの株では PIPC, CPZ, IPM および SBT/CPZ 以外の薬剤に対する感受性は低下していた。Fig. 7 の *X. maltophilia* では 91.7% の株が  $\beta$ -lactamase を産生していたが、すべての薬剤に対してその感受性が低下していた。Fig. 8 の *Acinetobacter* sp. では 84% の株が CSase を産生していたが、これらの株では IPM と SBT/CPZ 以外の薬剤に対する感受性は低下していた。総じて、 $\beta$ -lactamase を産生している株の ABPC と CEZ に対する感受性は低下していたが、IPM と SBT/CPZ に対する感受性は高かった。その他の薬剤に対する感受性は菌種によって異なる態度が観察された。

### III. 考 察

近年増加しつつある  $\beta$ -lactamase 産生の機序による

薬剤耐性菌に対しては種々の対策があるが、 $\beta$ -lactamase 阻害剤の開発と応用が代表的である。現在までに実用化されている  $\beta$ -lactamase 阻害剤は clavulanic acid (CVA) と SBT およびカルバペネム系の薬剤等であるが、CVA が主に PCase に対してその阻害作用を示す<sup>1-4)</sup>のに対し、SBT の阻害作用は、PCase に対してはもちろんのこと、CSase に対しても中等度に発現するとされる<sup>5-8)</sup>。SBT はすでに本邦でも CPZ との配合剤、および ABPC との結合製剤として実用化されている。また、カルバペネム系の IPM は強い抗菌力を有すると同時に、それ自身も強い  $\beta$ -lactamase 阻害作用を有しており<sup>9)</sup>。IPM 以外にも新しい薬剤が多数開発されつつある。

$\beta$ -lactamase 産生菌が起炎菌となる確率の高い例は比較的基礎疾患の重篤な immunocompromised host が多く<sup>10)</sup>、したがって炎症病巣への良好な移行を期待して注射用製剤を投与する必要に迫られる。CVA と amoxicillin (AMPC) の配合製剤や SBT と ABPC の結合製剤はいずれも経口剤であるため、このような適応に対しては不満足と考えられるが、注射用製剤の IPM や SBT/

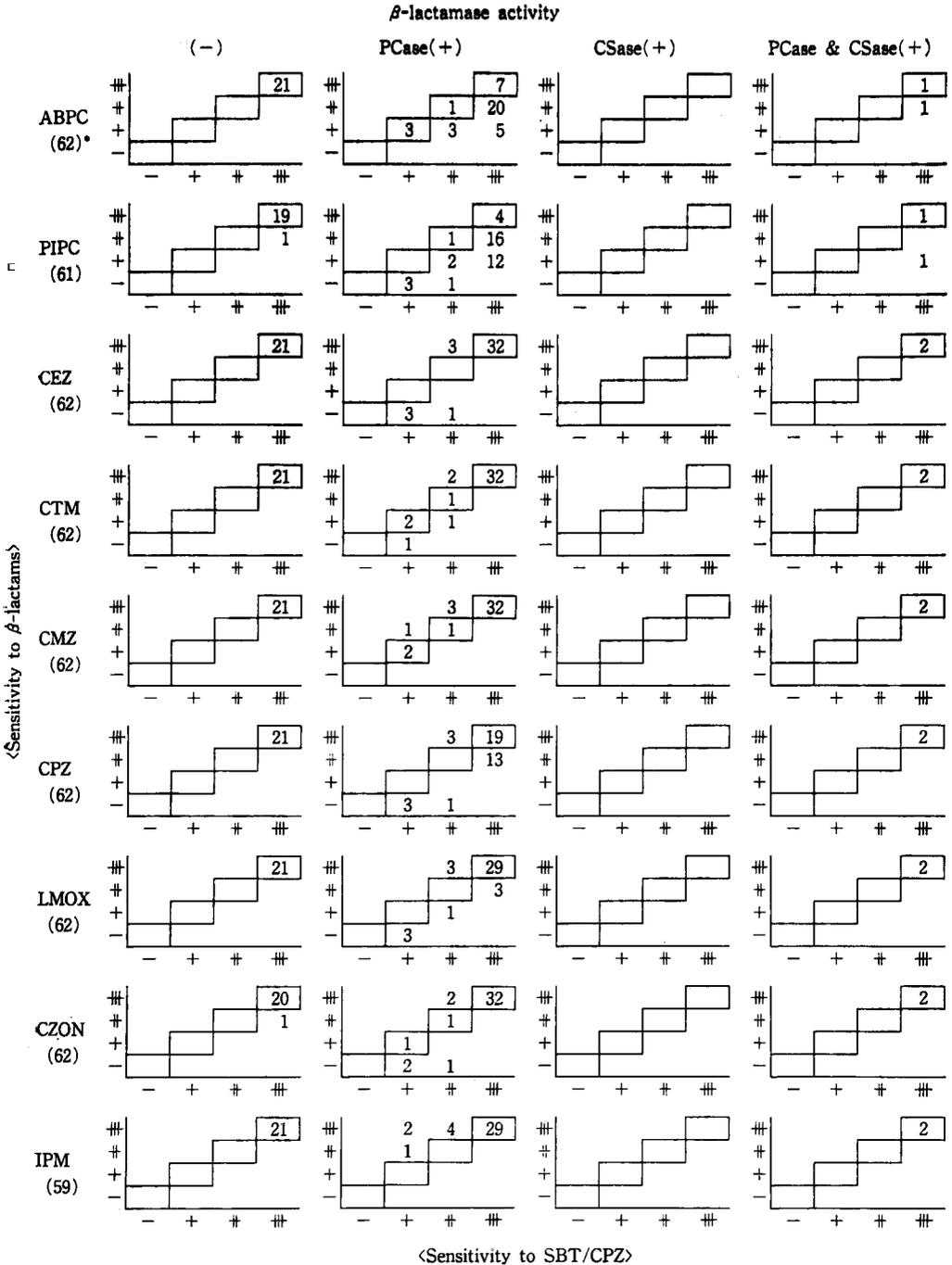


Fig. 1. Correlation between sensitivity (determined by disk) to sulbactam/cefoperazone and that to other  $\beta$ -lactams in a total of 62 strains of *S. aureus* according to their  $\beta$ -lactamase activity ( )\*: Number of strains tested

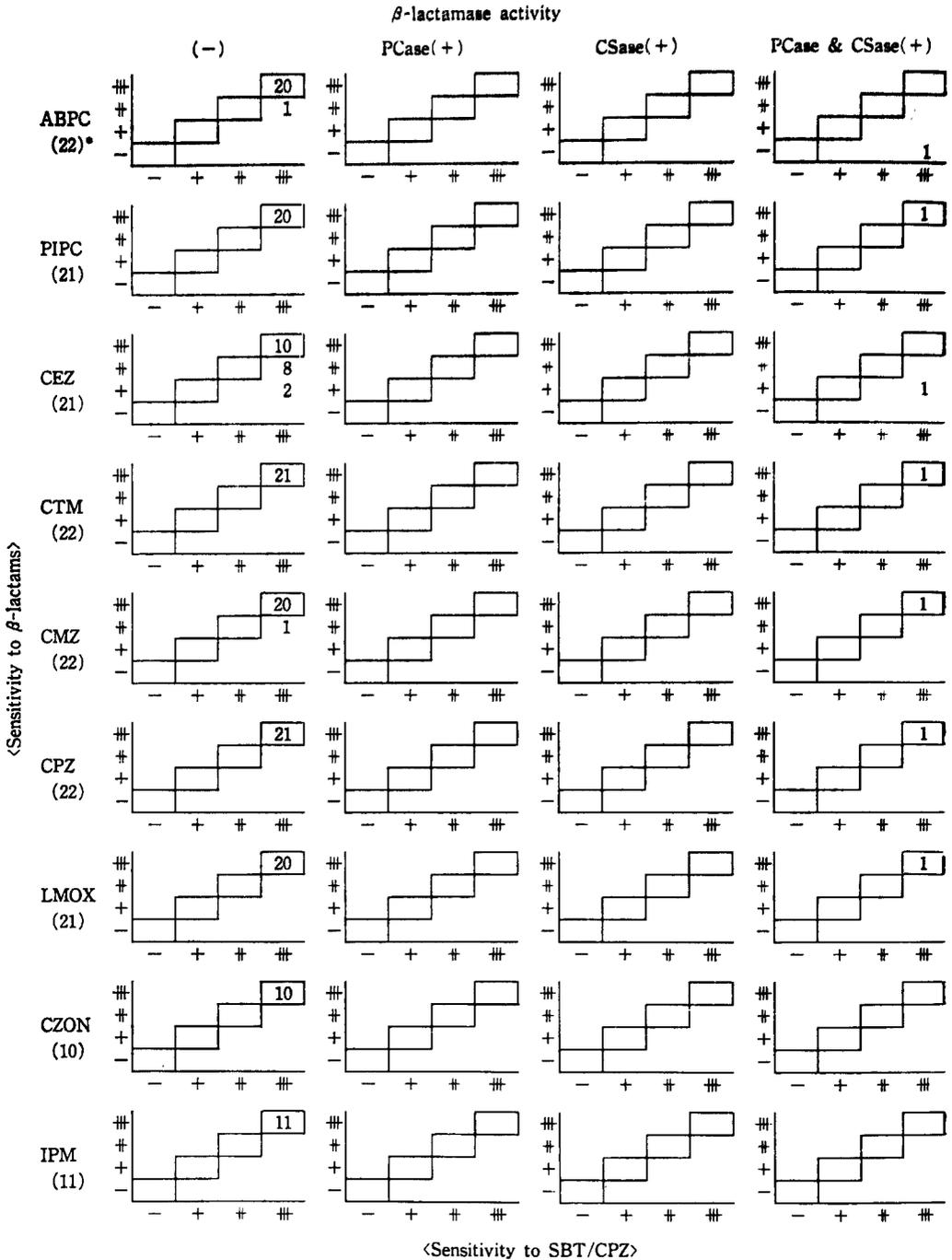


Fig. 2. Correlation between sensitivity (determined by disk) to sulbactam/cefoperazone and that to other  $\beta$ -lactams in a total of 62 strains of *H. influenzae* according to their  $\beta$ -lactamase activity ( )\*: Number of strains tested

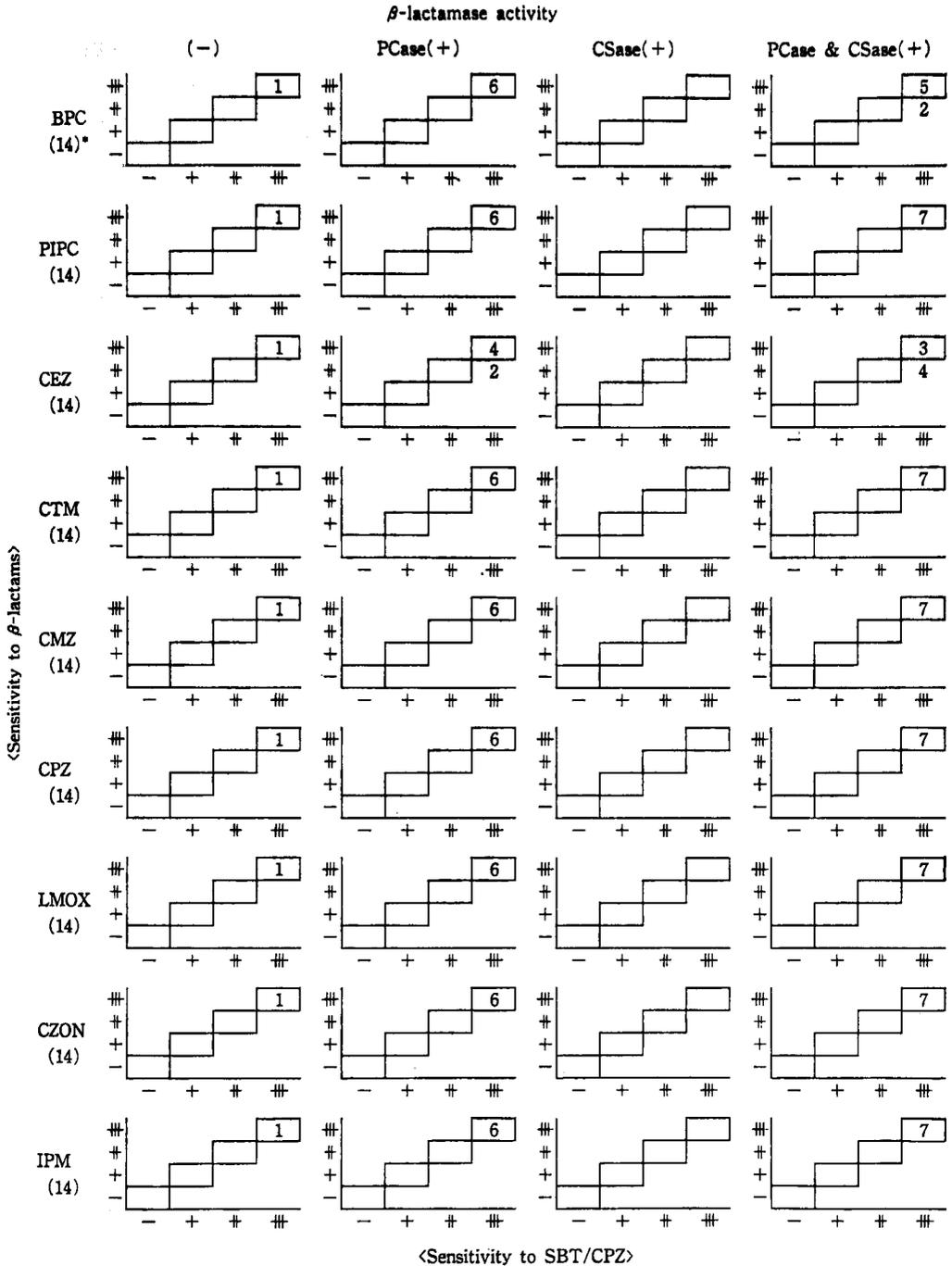


Fig. 3. Correlation between sensitivity (determined by disk) to sulbactam/cefoperazone and that to other  $\beta$ -lactams in a total of 14 strains of *B. catarrhalis* according to their  $\beta$ -lactamase activity ( )\*: Number of strains tested

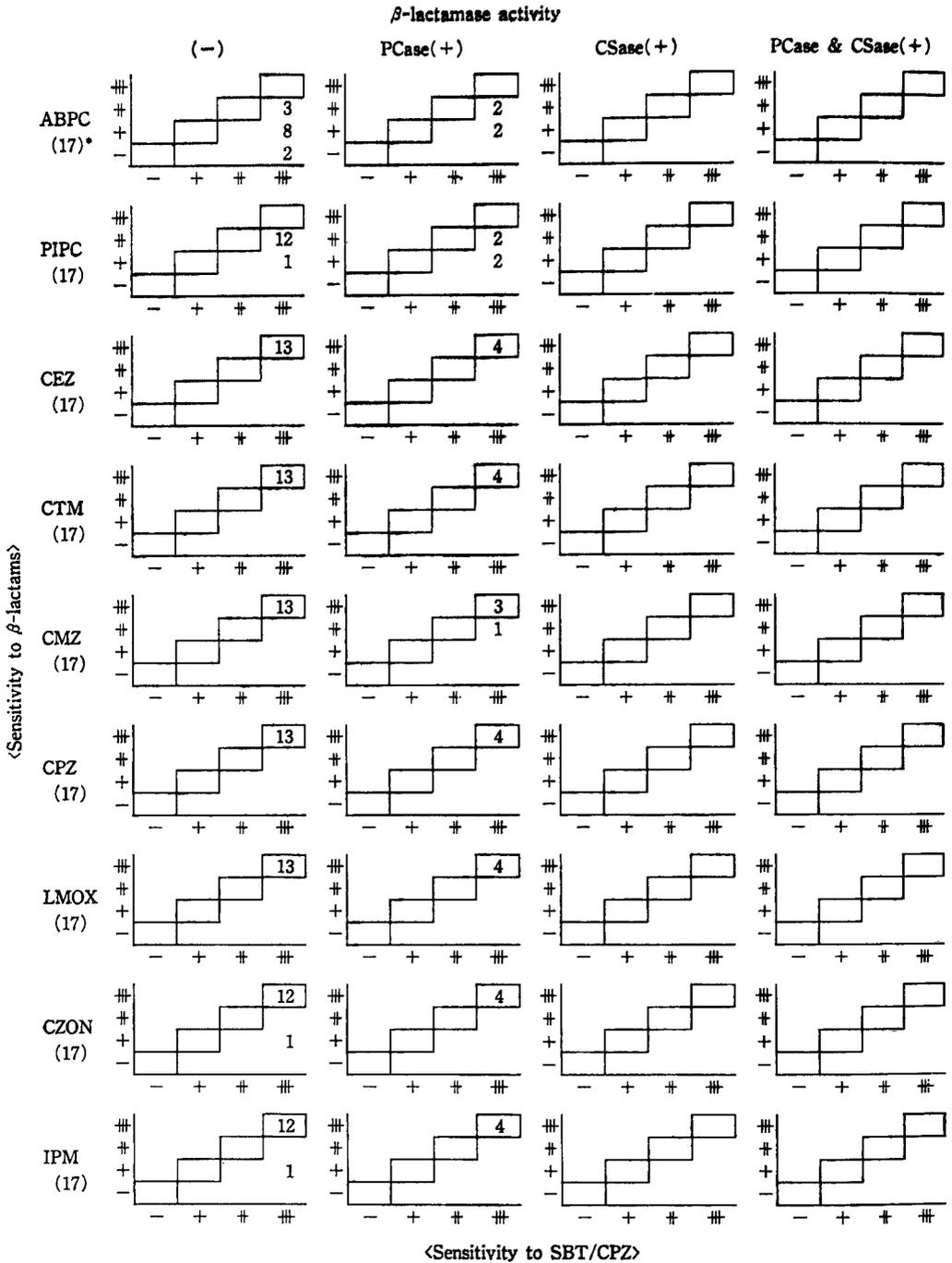


Fig. 4. Correlation between sensitivity (determined by disk) to sulbactam/cefoperazone and that to other  $\beta$ -lactams in a total of 17 strains of *K. pneumoniae* according to their  $\beta$ -lactamase activity ( )\*: Number of strains tested

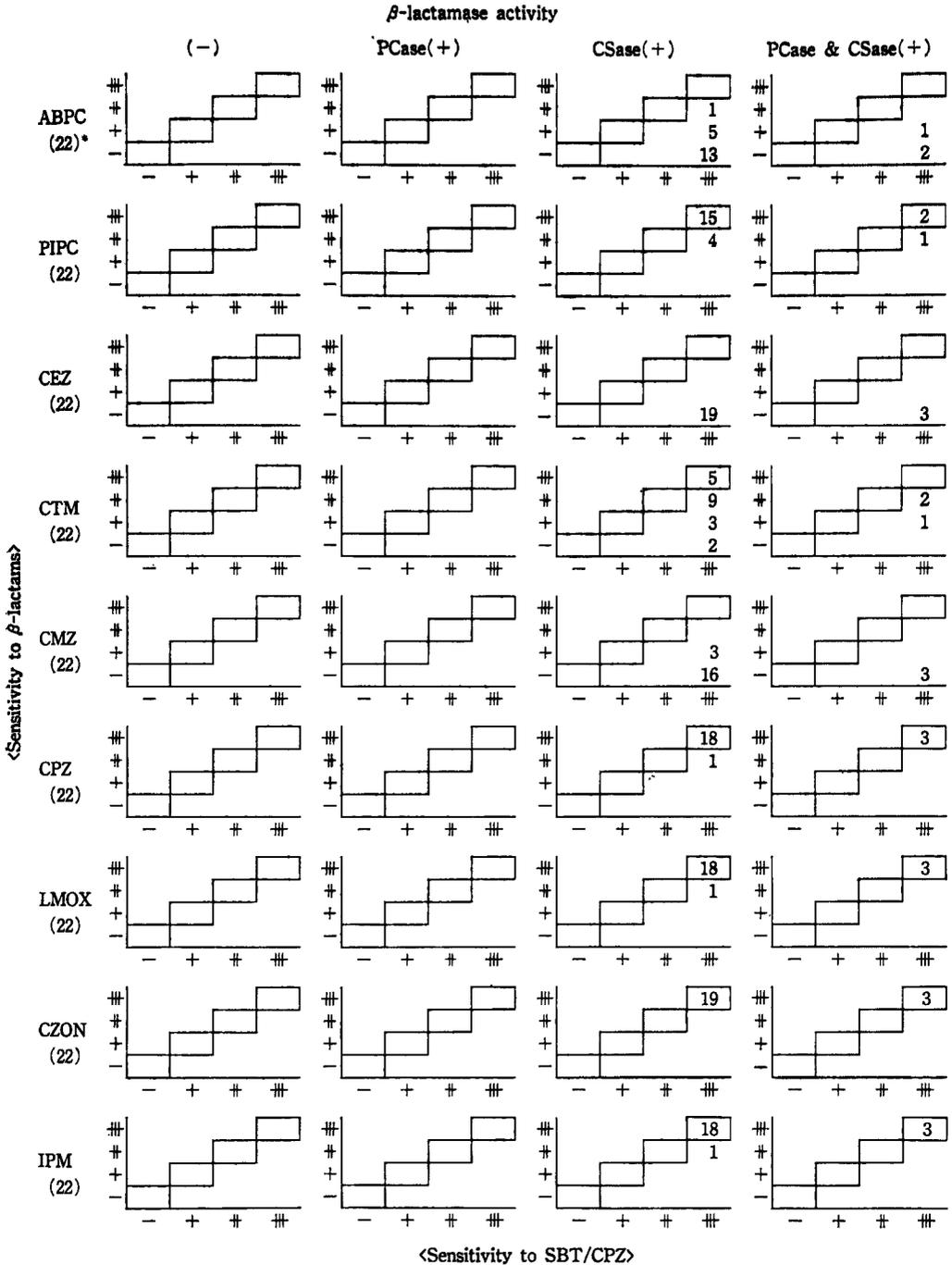


Fig. 5. Correlation between sensitivity (determined by disk) to sulbactam/cefoperazone and that to other  $\beta$ -lactams in a total of 22 strains of *E. cloacae* according to their  $\beta$ -lactamase activity ( )\*: Number of strains tested

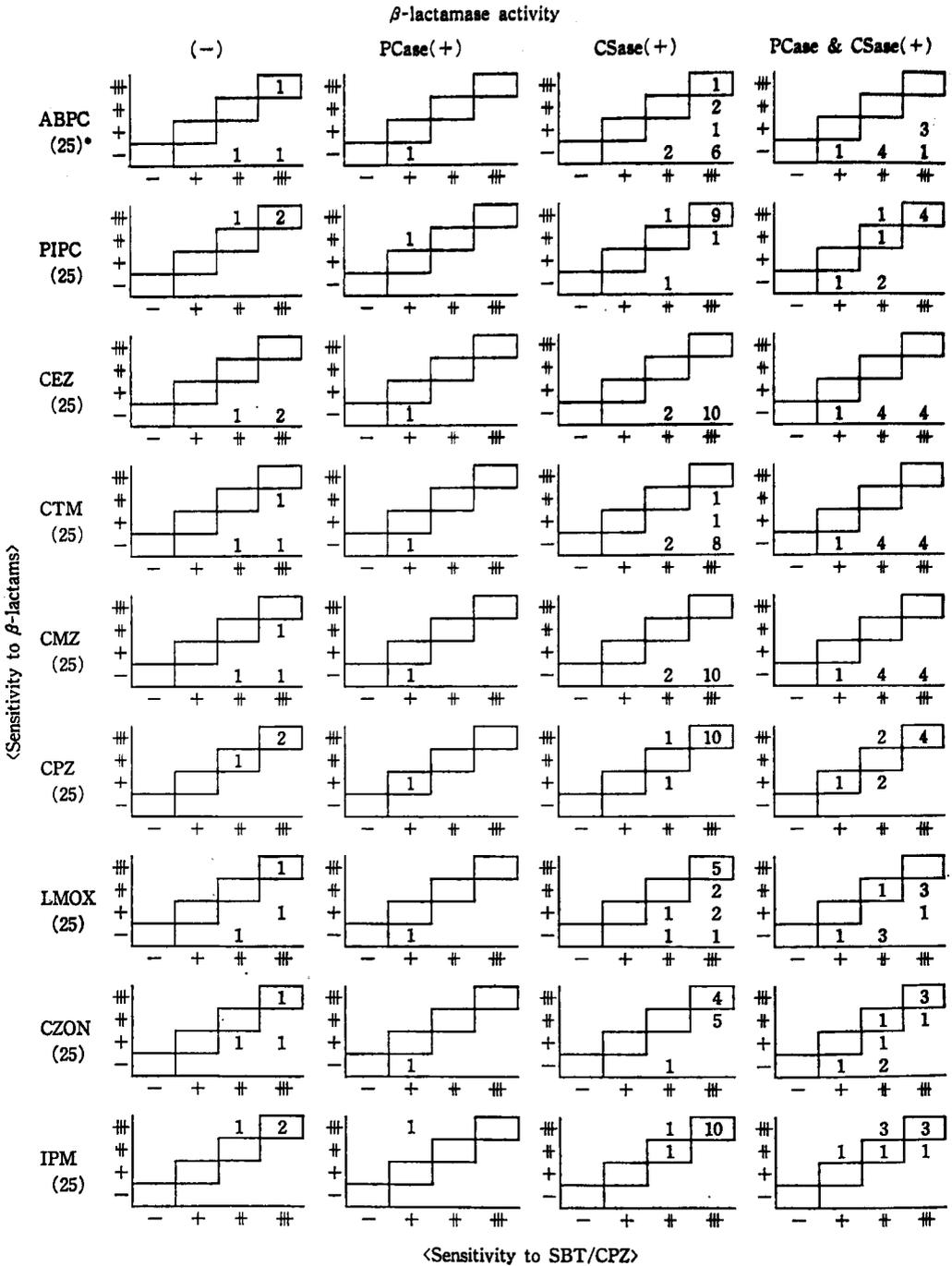


Fig. 6. Correlation between sensitivity (determined by disk) to subactam/cefoperazone and that to other β-lactams in a total of 25 strains of *P. aeruginosa* according to their β-lactamase activity ( )\*: Number of strains tested

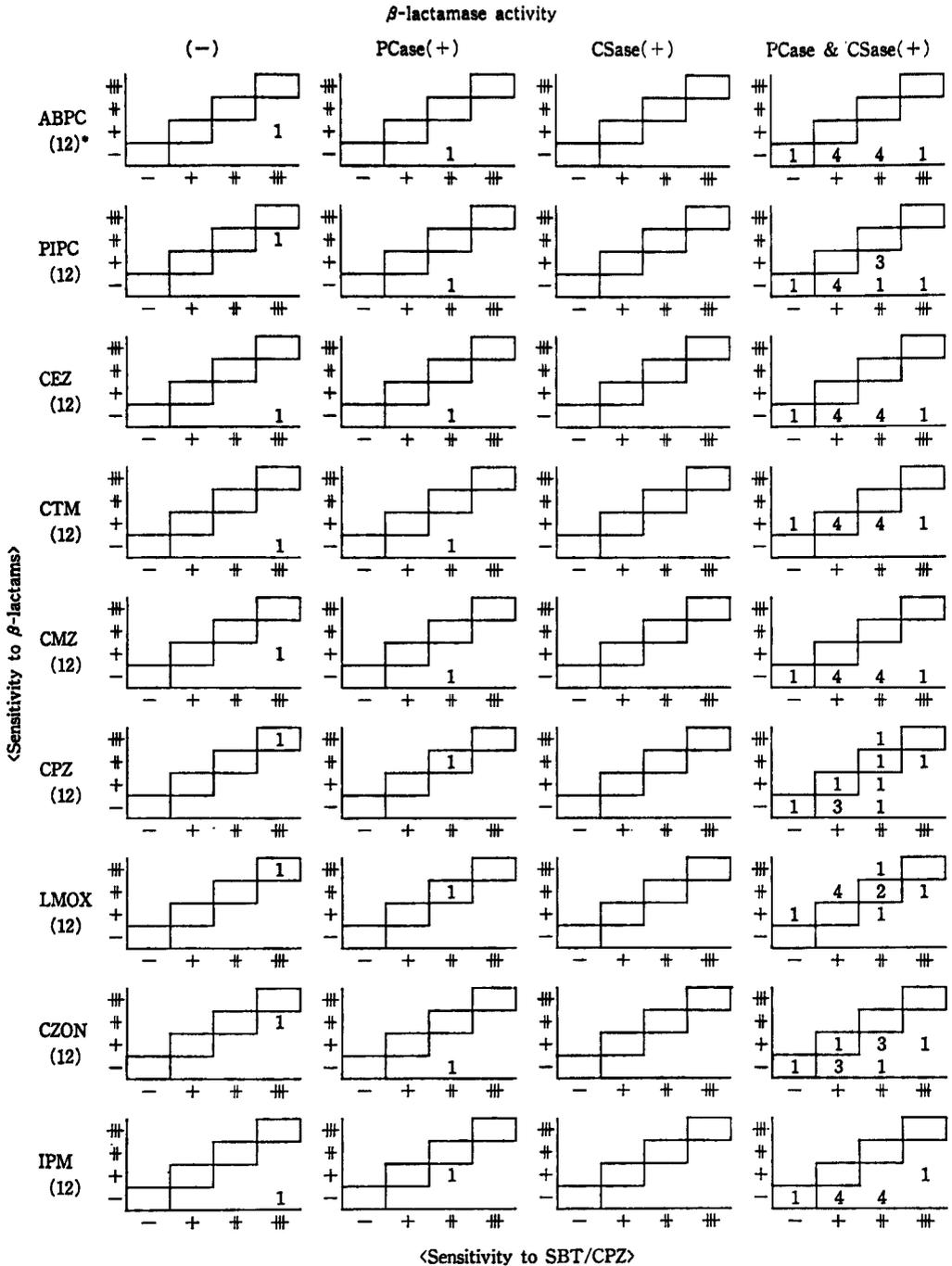


Fig. 7. Correlation between sensitivity (determined by disk) to sulbactam/cefoperazone and that to other  $\beta$ -lactams in a total of 12 strains of *X. maltophilia* according to their  $\beta$ -lactamase activity ( )\*: Number of strains tested

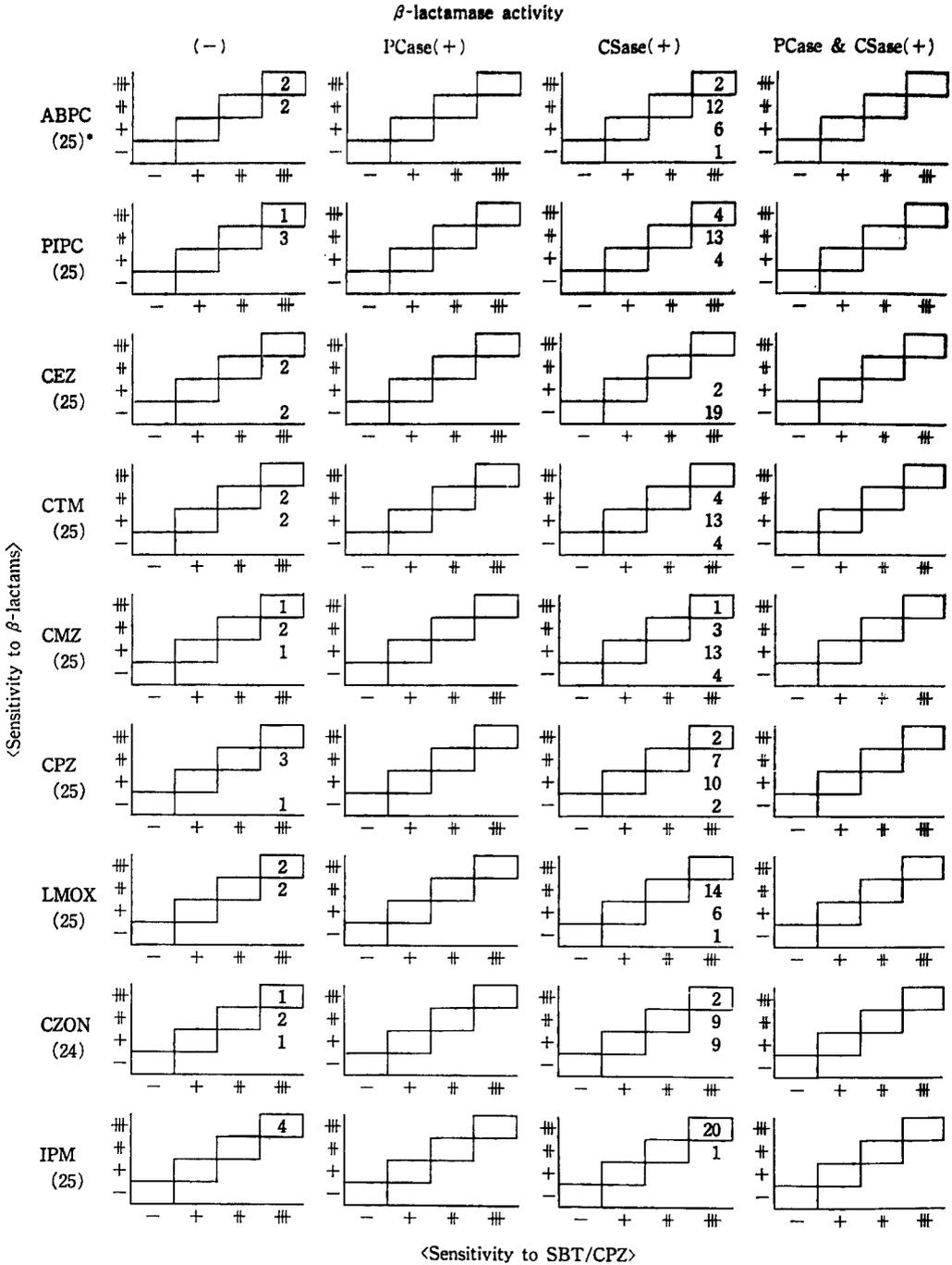


Fig. 8. Correlation between sensitivity (determined by disk) to sulbactam/cefoperazone and that to other  $\beta$ -lactams in a total 25 of strains of *Acinetobacter* sp. according to their  $\beta$ -lactamase activity

( )\*: Number of strains tested

CPZ の内、特に後者では高い血中濃度が比較的長時間持続し、病巣への移行性にも優れている<sup>11)</sup>ので、この適応に合致すると考えられる。さらに、 $\beta$ -lactamase 産生菌による不活化を免がれ得る<sup>8-10)</sup>ので、このような症例群に対する有用性が期待される。かかる状況下において、 $\beta$ -lactamase 産生菌に対する SBT/CPZ あるいは IPM と他剤の抗菌力を検討・比較することには大きな意義がある、と考えられる。

本研究では、当施設の細菌検査の大部分を占めている喀痰由来病原細菌を対象とした。当施設では、呼吸器疾患患者が大多数を占め、しかも原発性肺腫瘍の症例が多いため、日常診療している呼吸器感染症の多くを肺腫瘍二次感染が占める、という特殊性が見られる。肺腫瘍二次感染においては癌腫瘍による血流阻害のため、投与された抗生物質の感染病巣への移行は通常の呼吸器感染症の場合より低下する<sup>12-14)</sup>、という特殊な要因が存在する。さらに、本来、呼吸器感染症における抗菌性薬剤の病巣への移行は他の部位、特に尿路と比較すれば極めて低率であり、耐性菌の出現頻度も低い、と考えられている。したがって、私共の施設における薬剤耐性の出現頻度は低率であることが予想される。しかしながら今回の研究から、当施設の喀痰由来株においても 63% という高い比率で  $\beta$ -lactamase 産生株が見られ、しかもその頻度はグラム陽性菌の方が高いことが新しく知られた。グラム陽性菌におけるこの高い比率は、特にブドウ球菌の耐性化傾向によるものである。新しいペニシリン結合蛋白の PBP 2' の出現、およびそれに強くリンクしていると考えられる  $\beta$ -lactamase の多量産生によって多剤耐性を示す MRSA の増加傾向は当施設を初めとする東北地方においても顕著に観察されている<sup>15-18)</sup>。このような傾向を惹起したと考えられる、いわゆる第三世代セフェム系抗生物質に偏重した薬剤の使用傾向に反省を要しよう。

今回の検討から  $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても良好な抗菌力を保っている薬剤は、IPM と SBT/CPZ の 2 剤であることが知られた。個々の菌種で見ると、*X. maltophilia* に対してはこの 2 剤は他の薬剤と同様にいまだに抗菌力が不十分であるが、これ以外の菌種に対しては、LMOX や CZON と比較しても極めて安定した抗菌力を示していた。今回の検討から、IPM において見られる優れた成績は、IPM 自身が強い抗菌力を有すると同時に、強い  $\beta$ -lactamase 阻害作用をも有するためと考えられた。一方、SBT/CPZ についても、PCase に対する CPZ の不安定性を、SBT を配合することにより CPZ が本来有する強い抗菌力を回復させ得た、と考えられる。このように、すでに実用化されたものの耐性化が進行している薬剤を、 $\beta$ -lactamase 阻害剤を配合・結

合させて復活させ得る方策は理論的に正しく、臨床の現状にも正しく適合するものであり、また、まったく新しい薬剤を開発することよりも、より cost effective であり、今後さらに検討されるべき方向である、と考える。

肺腫瘍二次感染のような重篤な感染症に対しては私共はすでに、主に  $\beta$ -ラクタム系抗生物質とアミノ配糖体系抗生物質の 2 剤併用、場合によってはテトラサイクリン系抗生物質をも含めた 3 剤併用の有効性が高いことを基礎的、臨床的に種々確認・報告している<sup>12-14, 19-22)</sup>。IPM と他剤との併用に関しては私共はいまだに検討していないが、SBT/CPZ と amikacin (AMK) の併用に関しては、この併用が CPZ と AMK の併用よりも強い併用効果を示し、しかもその併用効果の増強には SBT の有する  $\beta$ -lactamase 阻害作用が大きく寄与していることを確認・報告している<sup>21)</sup>。今回の検討でも SBT の  $\beta$ -lactamase 阻害作用が明確に認められており、薬剤耐性菌の増加している現状に対する SBT の臨床適応が確認された、と言えよう。

以上より、 $\beta$ -lactamase 産生菌が起炎菌となる確率の高い immunocompromised host における併発感染に対する IPM と SBT/CPZ の有用性が示唆された。

#### 文 献

- 1) READING C, COLE M: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents Chemother. 11: 852~857, 1977
- 2) NEU H C, FU K P: Clavulanic acid, a novel inhibitor of  $\beta$ -lactamases. Antimicrob. Agents Chemother. 14: 650~655, 1978
- 3) BROWN A G, BUTTERWORTH D, COLE M, HANSCOMB J D, HOOD J D, READING C, ROLINSON G N: Naturally-occurring  $\beta$ -lactamase inhibitors with antibacterial activity. J. Antibiotics 29: 668~669, 1976
- 4) MILLER J M, BAKER C N, THORNSBEERY C: Inhibition of  $\beta$ -lactamase in *Neisseria gonorrhoeae* by sodium clavulanate. Antimicrob. Agents Chemother. 14: 794~796, 1978
- 5) ENGLISH A R, RETSEMA J A, GIRARD A E, LYNCH J E, BARTH W E: CP-45, 899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. Antimicrob. Agents Chemother. 14: 414~419, 1978
- 6) LABIA R, LELIEVRE V, PEDUZZI J: Inhibition kinetics of three R-factor-mediated  $\beta$ -lactamases by a new  $\beta$ -lactam sulfone (CP-45, 899). Biochimica et Biophysica Acta 611: 351~357, 1980
- 7) FU K P, NEU H C: Synergistic activity of cefoperazone in combination with  $\beta$ -lactama-

- se inhibitors. J. Antimicrob. Chemother. 7: 287~291, 1981
- 8) WISE R, ANDEREWES J M, BEDFORD K A: Clavulanic acid and CP-45, 899: a comparison of their *in vitro* activity in combination with penicillins. J. Antimicrob. Chemother. 6: 197~206, 1980
- 9) 横田 健, 丸山映子, 鈴木映子, 新井京子, 加藤尚代: Imipenem (MK-0787) の試験管内抗菌力,  $\beta$ -lactamase 不活化作用, ペニシリン結合蛋白質親和性およびマウスの脳と腎ホモジネートに対する安定性. Chemotherapy 33 (S-4): 43~53, 1985
- 10) 渡辺 彰:  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤と配合剤. Progress in Medicine 5 (S-2): 1951~1959, 1985
- 11) 第 30 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II, sulbactam/cefoperazone. 東京, 1982
- 12) 渡辺 彰, 大泉耕太郎: 肺癌治療時の感染症治療. Today's Therapy 11: 7~12, 1987
- 13) 今野 淳, 渡辺 彰: 悪性腫瘍患者と感染—肺癌二次感染を中心に—. 最新医学 42: 1139~1145, 1987
- 14) 大泉耕太郎: 悪性腫瘍 (肺癌) に併発した呼吸器感染症. 化学療法の領域 4: 1087~1092, 1988
- 15) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 佐々木昌子, 青沼清一, 大沼菊夫, 小野玲子, 本田芳宏, 今野 淳: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (I)。喀痰由来黄色ブドウ球菌の薬剤感受性および  $\beta$ -lactamase 産生能の年次比較. Chemotherapy 34: 859~868, 1986
- 16) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 今野 淳, 井田士朗, 西岡きよ: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (III)。多剤耐性黄色ブドウ球菌分離率の病院間較差, 検体間較差および  $\beta$ -lactamase 産生能との相関. Chemotherapy 35: 699~708, 1987
- 17) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 今野 淳, 井田士朗, 西岡きよ, 滝島 任: 1986, 87 年に東北地方で検出された黄色ブドウ球菌, 特に MRSA の分離頻度, 薬剤感受性, PCase 活性. 化学療法の領域 4: 1591~1599, 1988
- 18) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 青沼清一, 小野玲子, 本田芳宏, 徳江 豊, 北村直人, 今野 淳: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (IV)。MRSA 分離頻度の病院規模別較差および診療科間・検体間較差. Chemotherapy 37: 125~130
- 19) 渡辺 彰: 抗生物質併用の適応と組み合わせかた。感染症と抗生物質の使いかた (島田 馨編), 118~123 頁, 文光堂, 1988
- 20) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 今野 淳: 抗菌性薬剤の 3 剤併用に関する研究 (I)。三次元チェス盤法による 3 剤併用効果の定量評価の試み. Chemotherapy 36: 613~616, 1988
- 21) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 今野 淳: 抗菌性薬剤の 3 剤併用に関する研究 (II)。Sulbactam の添加による cefoperazone と amikacin の *in vitro* 併用効果の増強. Chemotherapy 36: 732~737, 1988
- 22) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 今野 淳: 抗菌性薬剤の 3 剤併用に関する研究 (III)。 $\beta$ -ラクタム系とアミノ配糖体系およびテトラサイクリン系薬剤間の 3 剤併用効果. Chemotherapy 36: 738~742, 1988

## CORRELATION BETWEEN $\beta$ -LACTAMASE ACTIVITY AND ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF CLINICAL PATHOGENS ISOLATED FROM SPUTUM

AKIRA WATANABE and KOTARO OIZUMI

Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases  
and Cancer, Tohoku University, Seiryomachi 4-1, Sendai 980, Japan

JUN-ICHI CHIBA and MIWA KATO

Division of Bacteriology, Department of Laboratory Medicine, Sendai Kosei Hospital

We investigated the correlation between  $\beta$ -lactamase activity and disk-sensitivity of 271 clinical pathogens isolated from the sputum of patients in Sendai Kosei Hospital during the period from January to June 1988. The  $\beta$ -lactamase activity was qualitated by the pH-disk method using bromocresol purple as pH-indicator and penicillin G or cefazolin as substrate. Antibiotic sensitivity was measured by sensitivity disks (SHOWA, Japan) containing ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC), cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), cefmetazole (CMZ), cefoperazone (CPZ), latamoxef (LMOX=moxalactam), cefuzonam (CZON), imipenem (IPM) and sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ). Of 271 isolates, 171 (63.1%) were positive for  $\beta$ -lactamase activity, as were 122 (61.3%) of 199 strains of Gram-negative bacteria and 49 (68.1%) of 72 strains of Gram-positive cocci. Forty-nine (55.1%) of 89 strains isolated from outpatients and 122 (67.0%) of 182 strains isolated from inpatients produced  $\beta$ -lactamase. As compared with  $\beta$ -lactamase non-producing strains,  $\beta$ -lactamase producing strains were generally less sensitive to ABPC and CEZ. Some were less sensitive to PIPC, CTM, CMZ, CPZ, LMOX and CZON. On the other hand, both the  $\beta$ -lactamase positive and negative strains were usually very sensitive to IPM and SBT/CPZ. We conclude from the above results that IPM and SBT/CPZ are more effective than other antibiotics against infections in immunocompromised hosts in whom the majority of pathogens are presumably producing  $\beta$ -lactamase.