

喀痰内の β -lactamase 活性に関する研究 (I)

喀痰分離株および喀痰内の β -lactamase 活性の相関と間接的病原性の意義

千葉潤一・加藤美和

仙台厚生病院臨床検査部細菌検査科*

渡辺 彰・大泉耕太郎・本宮 雅吉

東北大学抗酸菌病研究所内科学部門

(平成元年1月12日受付)

呼吸器感染症 39 例を対象とし、喀痰内および喀痰分離株の β -lactamase 活性をニトロセフィン法により定性測定し、その相関を検討した。全例から有意病原細菌 46 株を分離し、内訳は *Pseudomonas aeruginosa* 10 株、*Staphylococcus aureus* 6 株、*Enterobacter cloacae* 6 株、*Serratia marcescens* 6 株、*Xanthomonas maltophilia* 4 株、*Acinetobacter calcoaceticus* 3 株、*Haemophilus influenzae* 2 株、その他 9 株であり、 β -lactamase 活性は陽性 37 株、陰性 9 株であった。39 例中 35 例で β -lactamase 産生株が分離され、この 35 例の喀痰内の β -lactamase 活性は強陽性 6 例、弱陽性 17 例、陰性 12 例であった。 β -lactamase 産生株が分離されなかった 4 例では喀痰内の β -lactamase 活性もすべて陰性であった。喀痰内の β -lactamase 活性は喀痰分離株の β -lactamase 活性およびその菌量と強く相関していた。喀痰採取時に抗菌性薬剤の投与されていた例の喀痰からは、非投与例より有意に多く β -lactamase が検出された。また、複数菌分離例で β -lactamase 産生株と非産生株の同時分離例が見られ、 β -lactamase 阻害剤の投与が効果を挙げ得た例を経験した。以上より、起炎菌以外の菌の産生する β -lactamase が、間接的に起炎菌を保護してその病原性を増強させる可能性が強く示唆された。

Key words : 喀痰, β -lactamase, Nitrocefin, 間接的病原性, 複数菌

MADDOCKS および MAY により提唱された indirect pathogenecity (間接的病原性) の概念に関してその後、その発現様式と間接的病原性に影響を及ぼす因子について種々検討されているが、臨床において β -lactamase 産生菌を主体とする薬剤耐性菌が増加している現在、 β -lactamase の影響による薬剤の不活化および間接的病原性について検討を行なうことには大きな意義が存するものと考えられる。

我々は、呼吸器感染症における β -lactamase と間接病原性の意義を検討する目的で、喀痰内および喀痰分離株の β -lactamase 活性を比較測定し、さらに投与薬との関連から臨床例を解析したところ、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

1988 年 2 月から 7 月にかけて仙台厚生病院に入院、あるいは外来を受診した呼吸器感染症患者の中で、喀痰

量が十分に多い例の中から 39 例を無作為に抽出して対象とした。39 例の疾患内訳は悪性腫瘍に合併する肺感染が 20 例(内、肺癌二次感染 16 例、十二指腸乳頭部癌 2 例、胸腺腫瘍 2 例)、慢性気道感染症 15 例(内、びまん性汎細気管支炎 6 例、陳旧性肺結核 4 例、慢性気管支炎 2 例、気管支拡張症 2 例および肺気腫 1 例)、SLE に合併した肺感染 1 例、糖尿病に合併した肺感染 1 例、肺化膿症 1 例、自然気胸に合併した気管支炎 1 例であった。これらの症例から喀出された膿性喀痰を材料としたが、血液を混じた検体は除外した。

2. 病原細菌の分離・同定

喀痰に等量のスプタザイム(小林製薬)を加えて均質化し、ウマ血液寒天培地(極東)とチョコレート寒天培地(極東)に 1/500 ml 定量白金耳で 1 白金耳ずつ接種した。37°C で 24~48 時間好気培養を行ない、分離された有意病原細菌について同定を行なった。

3. 喀痰分離株の β -lactamase 活性の測定

Nitrocefin (Glaxo) 10 mg を dimethyl-sulfoxide 1 ml に溶解し、0.2 M pH7.0 の phosphate buffer で 500 $\mu\text{g/ml}$ に希釈した。この nitrocefin 溶液をマイクロプレートの各ウェルに 0.1 ml 分注し、被検菌を濃厚に浮遊させた。Nitrocefin のみのものを対照として、室温に放置し、30 分以内に赤色変化したものを迅速反応株 (rapid responder), 30 分以降 60 分後までに変化したものを遅延反応株 (slow responder), 変化しなかったものを陰性 (negative) とした。なお、今回の検討では 60 分以降に初めて赤色変化した株は認められなかった。

4. 喀痰内の β -lactamase 活性の測定

スプタザイムにて均質化した喀痰を 20,000 rpm で 15 分間、4°C にて遠心した。前記の nitrocefin 溶液をマイクロプレートの各ウェルに 0.1 ml 分注し、喀痰の遠心上清 0.1 ml を加えた。Nitrocefin のみのものを対照として、室温に放置し、1 時間以内に赤色変化したものを強陽性 (strongly positive), 24 時間後に変化したものを弱陽性 (weakly positive), 変化しなかったものを陰性 (negative) とした。

5. 臨床例の検討

39 例について、喀痰を提出した時点の前後の投与抗生物質と β -lactamase 活性との関連を検討したが、特に複数菌を分離した例について詳細に検討した。

II. 成績

1. 分離菌の β -lactamase 活性の分布

複数菌を分離した 6 例 (2 菌種分離が 5 例, 3 菌種分離が 1 例) をも含めて 39 例全例から有意病原細菌, 計 46 株が分離された。Table 1 にその内訳を示したが、*Pseudomonas aeruginosa* 10 株, *Staphylococcus aureus* 6 株, *Enterobacter cloacae* 6 株, *Serratia marcescens* 6 株, *Xanthomonas maltophilia* 4 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 3 株, *Haemophilus influenzae* 2 株, *Enterococcus faecalis* 1 株, *Branhamella catarrhalis* 1 株, *Klebsiella pneumoniae* 1 株, *Proteus mirabilis* 1 株, *Hafnia alvei* 1 株, *Providencia stuartii* 1 株, *Pseudomonas* sp. 1 株, *Flavobacterium meningosepticum* 1 株, *Flavobacterium indologenes* 1 株であった。この 46 株の β -lactamase 活性は迅速反応株が 24 株 (52.2%), 遅延反応株が 13 株 (28.3%), 陰性株が 9 株 (19.6%) に分かれた。

Table 1. Bacteriology and β -lactamase activity* of 46 strains isolated from 39 patients with respiratory infections

Species	Number of strains	β -lactamase activity*		
		negative	slow responder	rapid responder
Total	46	9	13	24
<i>P. aeruginosa</i>	10	3	5	2
<i>S. aureus</i>	6	3	1	2
<i>S. marcescens</i>	6		2	4
<i>E. cloacae</i>	6		2	4
<i>X. maltophilia</i>	4			4
<i>A. calcoaceticus</i>	3			3
<i>H. influenzae</i>	2	1		1
<i>E. faecalis</i>	1	1		
<i>B. catarrhalis</i>	1			1
<i>K. pneumoniae</i>	1		1	
<i>P. mirabilis</i>	1	1		
<i>H. alvei</i>	1		1	
<i>P. stuartii</i>	1			1
<i>Pseudomonas</i> sp.	1		1	
<i>F. meningosepticum</i>	1			1
<i>F. indologenes</i>	1			1

* Qualitative determination by nitrocefin method

Table 2. Distribution of β -lactamase activity of the sputum in relation to β -lactamase activity of the dominant isolates

β -lactamase activity of dominant isolate	Number of specimens	β -lactamase activity of sputum		
		negative	weakly positive	strongly positive
Total	39	16	17	6
negative	4	4		
slow responder	13	6	5	2
rapid responder	22	6	12	4

Table 3. Distribution of β -lactamase activity of sputum in relation to the number of viable cells of the dominant isolates

Viable cell count	Number of specimens	β -lactamase activity of sputum		
		negative	weakly positive	strongly positive
Total	39	16	17	6
10^7 /ml	21	7	10	4
10^6 /ml	8	2	5	1
10^5 /ml	6	4	1	1
10^4 /ml	4	3	1	

Table には示していないが、症例毎に分離株の β -lactamase 活性を検討すると、全 39 例中 35 例 (89.7%) において β -lactamase 産生株が分離されていた。

2. 喀痰内の β -lactamase 活性の分布

β -lactamase 産生株が分離された 35 例における喀痰内の β -lactamase 活性は、Table 2 にも示すように強陽性が 6 例 (17.1%)、弱陽性が 17 例 (48.6%)、陰性が 12 例 (34.3%) に分かれた。 β -lactamase 産生株が分離されなかった 4 例においては喀痰内の β -lactamase 活性もすべて陰性であった。

3. 分離株の β -lactamase 活性および菌量と喀痰内の β -lactamase 活性との相関

Table 2 には各症例毎の主要な分離株の β -lactamase 活性の別に見た喀痰内の β -lactamase 活性の分布を示した。分離株の β -lactamase 検出速度が速い例ほど喀痰内の β -lactamase 活性の検出率が高くなる傾向を示した。すなわち、遅延反応株を分離した 13 例中 7 例 (53.8%) の喀痰から β -lactamase が検出されたが、迅速反応株を分離した 22 例では 16 例 (72.7%) とさらに高い検出率が認められた。

Table 3 には、各症例毎の主要な分離株の菌量の別に

分けて見た場合の喀痰内の β -lactamase 活性の分布を示した。分離株の菌量が多いものほど喀痰内の β -lactamase 活性も強くなる傾向が認められた。

Table 4 には、 β -lactamase 産生株を分離した 35 例を遅延反応株を分離した 13 例と迅速反応株を分離した 22 例とに分けて、分離株の菌量別に見た喀痰内の β -lactamase 活性の分布を示した。遅延反応株の例に比べ、迅速反応株の例では菌量が少なくとも喀痰内の β -lactamase 活性は強かった。

4. 分離株の菌種構成と喀痰内 β -lactamase 活性との相関

Table 5 には各症例毎の主要な分離株の菌種と喀痰内 β -lactamase との相関を示した。4 株分離された *X. maltophilia* はいずれも迅速反応株であるが、それらの症例の喀痰内の β -lactamase 活性も強陽性 3 例、弱陽性 1 例と強い活性を示していた。*E. cloacae* と *S. marcescens* の各 6 株は各々 4 株の迅速反応株と 2 株の遅延反応株とに分かれていたが、喀痰内の β -lactamase 活性は *X. maltophilia* の場合ほどには強くはなかった。

5. 複数菌分離例における β -lactamase の分布

Table 6 に、複数菌を分離した 6 例における分離株お

Table 4. Distribution of β -lactamase activity of sputum in relation to viable cell counts and β -lactamase activity of the dominant isolatesa). 13 specimens in which the dominant isolates were slow responders as regards β -lactamase activity

Viable cell count	Number of specimens	β -lactamase activity of sputum		
		negative	weakly positive	strongly positive
Total	13	6	5	2
10^7 /ml	9	2	5	2
10^6 /ml	1	1		
10^5 /ml	2	2		
10^4 /ml	1	1		

b). 22 specimens in which the dominant isolates were rapid responders as regards β -lactamase activity

Viable cell count	Number of specimens	β -lactamase activity of sputum		
		negative	weakly positive	strongly positive
Total	22	6	12	4
10^7 /ml	9	2	5	2
10^6 /ml	7	1	5	1
10^5 /ml	3	1	1	1
10^4 /ml	3	2	1	

よび喀痰内の β -lactamase 活性を示した。6 例中 5 例で β -lactamase 産生株と非産生株の同時分離が見られ、その内 4 例では喀痰内にも β -lactamase 活性を認めた。

6. 投与抗菌性薬剤と β -lactamase 活性との相関

Table 7 には喀痰採取時の化学療法の有無別に見た喀痰中 β -lactamase 活性の有無を示した。化学療法非施行群の 13 例では喀痰中に β -lactamase を検出したのが 4 例 (30.8%) であるのに対し、化学療法施行群の 26 例ではそれが 19 例 (73.1%) であり、この差は統計学的に有意であった。さらに Table 8 には、化学療法施行群の 26 例について、 β -lactamase に不安定な抗菌性薬剤を投与した 8 例と β -lactamase に安定な薬剤および β -lactam 系抗生物質以外の薬剤を投与した 18 例との 2 群に分けた場合の、喀痰中 β -lactamase 活性の有無を示した。後者の群においては喀痰中 β -lactamase 陽性率は 61.1% (11/18) であるのに対し、前者、すなわち β -lactamase に不安定な薬剤を投与した群においては喀痰中

β -lactamase 陽性率は 100% (8/8) であり、この差は統計学的に有意の差であった。

7. 症例の解析

Table 6 の内の症例 6 について臨床経過を Fig. 1 に示した。症例は 54 歳の男性で胸腺腫瘍 (squamous cell ca.) の脳転移および中等度意識障害があり、肺炎を併発した例である。前投薬の piperacillin (PIPC) と astromicin (ASTM) の併用は無効であった。この時点で喀痰から分離された 3 菌種の β -lactamase 活性に関しては *E. faecalis* は陰性株であったが、*S. marcescens* と *F. indologenes* は共に迅速反応株であった。また、喀痰内の β -lactamase 活性は弱陽性であった。 β -lactamase 阻害剤の sulbactam (SBT) を配合した sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) と minocycline (MINO) の併用を開始したところ、臨床的に解熱と検査成績の改善が得られ、細菌学的にもいずれの菌も消失して本治療は有効を示したものと判定した。

Table 5. Correlation between bacteriology and β -lactamase activity of sputum

Species	Number of isolates in relation to β -lactamase activity of sputum	
	strong	weak
Total	6	17
<i>X. maltophilia</i>	3	1
<i>S. marcescens</i>	1	4
<i>E. cloacae</i>	1	3
<i>P. aeruginosa</i>	1	1
<i>S. aureus</i>		2
<i>A. calcoaceticus</i>		2
<i>H. influenzae</i>		1
<i>K. pneumoniae</i>		1
<i>P. stuartii</i>		1
<i>F. meningosepticum</i>		1

Table 6. β -lactamase activity of isolates and sputum of 6 patients in whom multi-isolates were recovered

Case No.	Isolated organism		β -lactamase activity*	
	species	cell count	isolate	sputum
1	<i>S. aureus</i>	10^7 /ml	—	—
	<i>B. catarrhalis</i>	10^7 /ml	2+	
2	<i>P. aeruginosa</i>	10^5 /ml	—	2+
	<i>X. maltophilia</i>	10^5 /ml	2+	
3	<i>S. marcescens</i>	10^7 /ml	1+	1+
	<i>P. aeruginosa</i>	10^6 /ml	—	
4	<i>P. aeruginosa</i>	10^7 /ml	—	1+
	<i>X. maltophilia</i>	10^7 /ml	2+	
5	<i>P. stuartii</i>	10^6 /ml	2+	1+
	<i>A. calcoaceticus</i>	10^6 /ml	2+	
6	<i>E. faecalis</i>	10^7 /ml	—	1+
	<i>S. marcescens</i>	10^7 /ml	2+	
	<i>F. indologenes</i>	10^4 /ml	2+	

* — : negative, + : slow responder or weakly positive, 2+ : rapid responder or strongly positive

Table 7. Correlation* between β -lactamase activity of sputum and prior chemotherapy

β -lactamase activity of sputum	Number of cases classified by the past history of treatment	
	chemotherapy (-)*	chemotherapy (+)**
negative	9	7
positive	4	19

* $P < 0.025$

* Received no previous chemotherapy

** Received chemotherapy previously

Table 8. Correlation* between β -lactamase activity of sputum and the stability to β -lactamase of antibiotics administered

β -lactamase activity of sputum	Number of cases classified by the degree of stability to β -lactamase of antibiotics administered	
	unstable*	stable*** or indifferent****
negative	0	7
positive	8	11

* $P < 0.05$

* Including 3 cases treated with piperacillin, 2 cases treated with cefotiam, 1 case each treated with bacampicillin, cefaclor, cefoperazone and cefpiramide

** Including 3 cases treated with imipenem/cilastatin, 2 cases treated with cefminox, 1 case each treated with ceftazidime, cefotetan, sulbactam/cefoperazone, cefuzonam, latamoxef and cefteteram pivoxil

*** Including 3 cases treated with rifampicin, 2 cases each treated with amikacin, fosfomycin and erythromycin, 1 case each treated with minocycline, astromicin, isepamicin, norfloxacin and ofloxacin

III. 考 察

MADDOCKS¹⁾が提唱した indirect pathogenecity(間接的病原性)の概念は、起炎病原以外に混在している病原が種々の機序により起炎病原の起炎性および病原性を保護・増強させることを意味している。その機序にはおよそ次のような諸因子が考えられよう。たとえば、起炎菌ではない細菌が栄養物の供給を行ったり、感染病巣の酸素濃度や pH などを変化させて起炎菌の増殖を促進する場合や、食作用阻害・液性因子不活化・細胞性免疫抑制などの宿主の感染防御能を抑制する場合などが考えられる。また、感染症治療との関連では、起炎菌に対して投与された抗菌性薬剤を、起炎菌ではない細菌が薬剤不活化酵素を産生して失活させることが考えられる。この代表として β -lactam 系抗生物質を加水分解する酵素である β -lactamase や種々のアミノ配糖体系抗生物質不活化酵素が挙げられる。近年の抗菌性薬剤の進歩とそれに対応した β -lactamase 産生菌を代表とする種々

の薬剤耐性菌の増加、という臨床の事情に鑑みれば、薬剤不活化酵素による間接的病原性が最も大きな問題と考えられる。特に、我々が最も多く対象としている呼吸器感染症においては、患者の喀痰中に β -lactamase が漏出して、これが起炎病原に対して本来効果を挙げ得るはずの抗菌性薬剤を不活化し、結果として起炎病原の増殖を可能としてその病原性を保護・増強させる可能性が MADDOCKS^{1,2)} や BURNS³⁾ により指摘されている。しかし、MADDOCKS や BURNS は喀痰中の β -lactamase については実際には証明しておらず、推論を述べているに過ぎない。本邦では山本⁴⁾ や中浜⁵⁾ が実験的に喀痰中に β -lactamase が存在する可能性を示唆しているが、呼吸器感染症においても β -lactamase 産生菌を中心とする複数菌感染の意義が大きい^{6,7)} と考えられる現在、院内における β -lactamase の実態を検討することには大きな意義が存するものと考えられる。

以上のような問題点を検討する意味から、今回⁸⁾

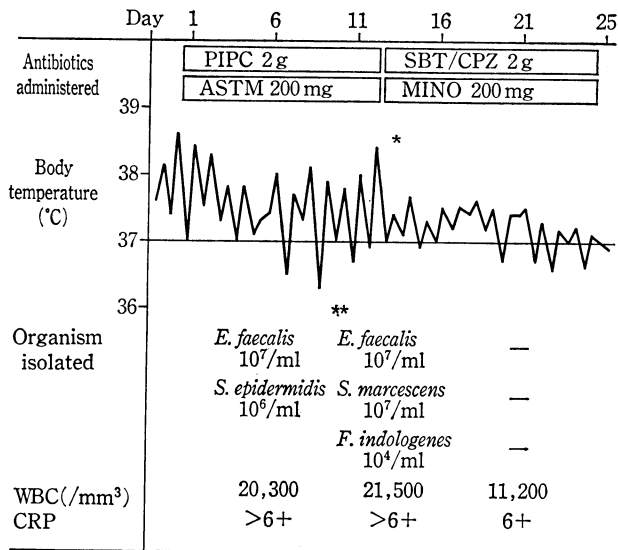


Fig. 1. Clinical course of case No. 6 (54 years old, male) with pneumoia, thymic cancer (squamous cell ca.), cerebral metastasis, consciousness disturbance and diabetes mellitus

* β -lactamase activity of the sputum on day 13 was weakly positive

** β -lactamase of the isolate on day 13 was negative for *Enterococcus faecalis* and strongly positive for both *Serratia marcescens* and *Flavobacterium indologenes*

は、多数の呼吸器感染症患者より得られた喀痰および喀痰分離株の双方から β -lactamase 活性の証明を試みてその相関について検討を加え、さらにそれらの臨床例における投与抗菌性薬剤との関連を検討した。その結果上記の可能性を強く支持する成績を得た。すなわち、喀痰分離株から β -lactamase 活性が証明された例は 39 例中 35 例を数えたが、その 35 例中 23 例 (65.7%) においては喀痰からも β -lactamase 活性が証明された。しかも、その活性の強さは互いに相関している傾向にあること、また分離株の菌量にも相関する傾向にあることが知られた。BROOK⁹⁾ は今回の我々の成績とほぼ同じ検討方法で膿瘍内膿汁の β -lactamase 活性を測定しているが、その頻度は 54.8% (46/84) であり、我々の成績に近いものであった。一方、我々の症例で喀痰分離株中の β -lactamase が証明されなかった 4 例では、喀痰中の β -lactamase 活性も証明されなかった。また、我々の今回の検討では、 β -lactamase 産生株と非産生株の複数菌が分離された例のほとんどで喀痰中にも β -lactamase 活性が証明されることが知られた。さらに、喀痰採取時の投与薬剤の有無との関連からは以下の成績が得られた。すなわち、喀痰から β -lactamase 活性が証明されたのは、抗菌性薬剤非投与群では 13 例中 4 例 (30.8%) であるのに対し、同投与群では 26 例中 19 例 (73.1%)

と高率かつ有意に β -lactamase が検出された。抗菌性薬剤投与群の 26 例のみについてさらに詳細に検討すると、 β -lactamase に不安定な薬剤を投与されていた群では、安定な薬剤を投与されていた群に比し、その喀痰からは有意かつ高率に β -lactamase が検出された。このことは、抗菌性薬剤を投与することによって β -lactamase の産生が高率に誘導されている可能性を示唆するものであり、しかも、その薬剤が β -lactamase に不安定な薬剤である場合には一層強く誘導されることを強く示唆するものであるが、このような事実が臨床的に確認されたことには大きな意義が存在する。なお、ここで β -lactamase に不安定な薬剤として分類したのは、 β -lactamase 阻害剤を配合・結合していないペニシリン系抗生物質、いわゆる第一世代セフェム系抗生物質のすべての薬剤、第二世代セフェム系抗生物質の内、cefotiam, cefamandole および cefsulodin, 第三世代セフェム系抗生物質の内、cefoperazone, cefpiramide および cefpimizole の各薬剤であり、安定な薬剤として分類したのは、それら以外の第 3 世代セフェム系抗生物質を中心とした β -lactam 系抗生物質および β -lactam 系抗生物質以外の抗菌性薬剤であるが、詳細については Table 8 に示した。

以上の解析結果から、臨床例において喀痰内の β -lactamase 産生菌から β -lactamase が高頻度で喀痰中へ漏

出していることが確認され、しかも、これが β -lactamase 非産生菌に対して保護的に作用していることが強く推察された。さらに、 β -lactamase に不安定な抗菌性薬剤の投与によって容易かつ高率に β -lactamase の産生が誘導されることが臨床的にも確認された。したがって、このような薬剤に関しては常に β -lactamase の誘導を念頭に置きつつ投与すべきであろう。また、臨床分離株の β -lactamase 活性を測定するだけでなく、喀痰自体の β -lactamase 活性をも測定することにより、症例毎の感染症の実態が明らかとなって対処が容易となり、ひいては、さらに合理的な抗菌性薬剤の投与計画を立て得るものと考えられる。すなわち、喀痰中の β -lactamase 活性を測定することには臨床的に極めて大きな意義が存する、と結論し得よう。

ところで山口⁴⁾は、喀痰およびその他の体液中あるいは分泌物中には nitrocefin を分解して赤変させる成分があることを指摘し、さらにこの非特異的反応がもつばら体液中のアルブミンによるものであることを報告している。我々の今回の検討では、血液を混じた痰にはアルブミン混入の可能性があると考え、材料としては用いず、また、検体を均質化後、高速遠心しているため、アルブミンをはじめとする蛋白の影響や菌体の残存はまったくなかったものと考えられる。他の要素、たとえば pH や浸透圧その他による nitrocefin への影響については文献学的にもこれを検討した成績はほとんどなく、今後の検討課題と考えられる。しかしながら、検体に対する上述の操作・配慮によって、nitrocefin の非特異的反応はほとんど除外できたものと思われる。

今回の我々の検討では、口腔内常在細菌と考えられている *Neisseria* sp. や α -haemolytic streptococci に関しては、その β -lactamase 活性についてまったく検討を加えなかった。しかし、常在細菌の一部にも β -lactamase 活性が認められるという報告⁴⁾もあることから、これら常在細菌の β -lactamase 活性を測定することと共に、喀痰自体の β -lactamase 活性を測定することにはやはり大きな意義が存するものと考えられた。また、喀痰をはじめとする体液や分泌物中の β -lactamase 活性を簡便にチェックすることにより、菌の検出を待たずに早期から薬剤耐性菌に対する対策を立て得るものと考えられる。そして、今回の我々の方法をさらに簡便化して、各病院の細菌検査室において確実かつ容易に β -lactamase をチェックすることが可能となる方策を追究すべきであ

ると考える。

以上、喀痰内の β -lactamase 活性について検討を加え、複数菌感染例における間接的病原性としての意義、さらには、抗菌性薬剤の投与によってその産生が容易に誘導されて間接的病原性を示している可能性がきわめて強いことを、基礎的かつ臨床的に確認、報告した。その臨床的意義については、今後さらに明確に解析すべき価値があり、また今回の我々の検討方法についても、普遍的な臨床応用の方法を確立すべきである、と考える。

謝辞：本稿を終るにあたり、臨床例の提示に御協力を頂いた東北大学抗酸菌病研究所外科学部門の佐久間勉博士に深く感謝いたします。

なお、本論文の要旨は第 36 回日本化学療法学会西日本支部総会（1988 年 12 月、高知市）で発表した。

文 献

- 1) MADDOCKS J L, MAY J R: "Indirect pathogenicity" of penicillinase-producing enterobacteria in chronic bronchial infections. *Lancet*, i: 793~795, 1969
- 2) MADDOCKS J L: Indirect pathogenicity. *J. Antimicrob. Chemother.* 6: 307~309, 1980
- 3) BURNS M W: Indirect pathogenicity of gram-negative bacilli in the bronchi: The value of colistin aerosol. *Brit. J. Dis. Chest* 68: 95~102, 1974
- 4) 山口恵三, 重野芳輝, 那須 勝, 斎藤 厚, 原耕平, 中富昌夫, 菅原和行, 白井敏明: 喀痰による β -lactam 系抗生剤の不活化現象。感染症学雑誌 55: 902~909, 1981
- 5) 中浜 力, 上田 智, 副島林造, 荒木春美, 南新三郎, 渡辺泰雄, 保田 隆, 才川 勇: 喀痰中の β -lactamase 活性測定に関する検討 (抄)。*Chemotherapy* 36: 767, 1988
- 6) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 国松幹和, 成田亘啓, 浜田 薫, 播金 収: 慢性下気道感染症における複数菌感染の実態に関する経気管吸引法による研究。感染症学雑誌 58: 469~476, 1984
- 7) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 辻村みち子, 鴻池義純, 伊藤新作, 成田亘啓, 播金 収, 増谷喬之, 石井勇治, 大堀真知子: 経気管吸引法で確認できた *Branhamella catarrhalis* による慢性下気道感染症の 6 症例一とくに複数菌感染の意義について。感染症学雑誌 58: 477~482, 1984
- 8) BROOK I: Presence of beta-lactamase-producing bacteria and beta-lactamase activity in abscesses. *A. J. C. P.* 86: 97~101, 1986

β -LACTAMASE ACTIVITY IN SPUTUM (I)CORRELATION BETWEEN β -LACTAMASE ACTIVITY
OF SPUTUM AND OF ISOLATES FROM SPUTUM

JUN-ICHI CHIBA*, MIWA KATO*, AKIRA WATANABE**,

KOTARO OIZUMI** and MASAKICHI MOTOMIYA**

* Division of Bacteriology, Department of Laboratory Medicine, Sendai
Kosei Hospital, Hirosemachi 4-12, Sendai 980, Japan** Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases
and Cancer, Tohoku University

We investigated the correlation between β -lactamase activity determined by the nitrocefin-method for clinical pathogens isolated from sputum and that of sputum per se, and discuss the possible indirect pathogenicity of non-causative organisms. Forty-six microbes, including 10 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, 6 each of *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens* and *Enterobacter cloacae*, 4 of *Xanthomonas maltophilia*, 3 of *Acinetobacter calcoaceticus*, 2 of *Haemophilus influenzae* and one strain each of *Enterococcus faecalis*, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Hafnia alvei*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas* sp., *Flavobacterium meningosepticum* and *Flavobacterium indologenes* were recovered from the sputum of 39 patients with respiratory infections. The β -lactamase activity was negative in 9 of 46 strains. Of the remainder, 13 strains responded slowly and 24 rapidly in their production of β -lactamase. β -Lactamase-positive strains were recovered from 35 of 39 patients. The β -lactamase activity of sputum from 35 cases whose isolates were positive for β -lactamase, was negative in 12, weakly positive in 17 and strongly positive in 6 cases. The β -lactamase activity of sputum from cases whose isolates were negative for β -lactamase, was negative in all four cases. Both β -lactamase producing and non-producing strains were recovered from the same sputum in five of six cases in whom multi-organisms were recovered. The β -lactamase activity of sputum from cases with prior chemotherapy was stroger than that without prior chemotherapy, and the difference was statistically significant ($P < 0.025$). We suggest from the above results that non-causative organisms which are positive for β -lactamase enhance the pathogenicity of causative organisms which are negative for β -lactamase since β -lactamase is produced by non-causative organisms in the sputum.