

臨床分離菌の β -lactamase 産生率と各種薬剤に対する感受性の検討

横 田 健
順天堂大学医学部細菌学教室*

(平成3年4月25日受付・平成3年7月12日受理)

近年、 β -lactam 剤に耐性を示す菌の分離率が増加し、臨床的に問題となっている。これらの菌の耐性機構のなかでも、 β -lactamase によるものが、最も多いといわれている。今回、 β -lactamase 産生の菌種、由来材料による違い、地域差および、薬剤感受性におよぼす β -lactamase の影響を、1986年12月より1990年1月までの約3年間について、全国的に検討した。 β -lactamase 産生性はアシドメトリー・ディスク法を用い測定した。主な菌の β -lactamase 産生率は *Staphylococcus aureus* 69.4%、*Escherichia coli* 48.1%、*Enterobacter cloacae* 87.9%、*Serratia marcescens* 87.3%、*Pseudomonas aeruginosa* 63.7%、*Haemophilus influenzae* 15.4%であった。また、 β -lactamase 産生率が比較的高い *P. aeruginosa* の β -lactamase 産生率を8地域に分けて検討した結果、地域差がみられた。 β -lactamase の産生率を由来材料別にみると、開放膿、非開放膿、喀痰、血液等の多くの材料から β -lactamase 産生菌が50%以上の頻度で検出された。臨床分離株の各種 β -lactam 剤に対する感受性を検討した結果、 β -lactamase 高度産生菌に対しても、 β -lactamase 阻害剤配合の sulbactam/cefoperazone は比較的良好な抗菌力を示した。

Key words: β -lactamase, 薬剤感受性, 疫学調査, アシドメトリー・ディスク法, β -lactamase 阻害剤

近年 β -lactam 系抗生剤の開発は目ざましいものがあるが、その反面では耐性菌の増加が著しく、治療場においてしばしば問題とされる。細菌の耐性機構は、グラム陰性菌の外膜の薬剤透過性の低下、 β -lactamase による β -lactam 系抗生剤の不活化および酵素と薬剤の結合親和性による薬剤捕捉、 β -lactam 剤の作用点である PBP の変化があげられるが、この中で β -lactamase による薬剤耐性は多菌種におよび、その割合は多いといわれている^{1,2)}。一般に β -lactamase は、ペニシリン系を強く分解する penicillinase (PCase) とセフェム系を強く分解する cephalosporinase (CEPase) に分類され^{3,4)}、いずれの β -lactamase を産生しているかにより、投与すべき β -lactam 剤を選択するべきと思われる。

今回、1986年12月から1990年1月までに、全国432施設により集められた臨床分離菌の β -lactamase 産生性と、ペニシリン系およびセフェム系抗生剤に対する感受性を調査したので報告する。

I. 材料と方法

1. 検査材料

1986年12月より1990年1月までの約3年間に、

参加施設432病院において血液、喀痰、開放膿、非開放膿等の新鮮臨床材料から分離された菌の同定、 β -lactamase 産生性、薬剤感受性試験を各施設で日常検査として実施し、所定の調査用紙に記入し、回収し、解析した。

2. β -ラクタマーゼ検出法

PCase と CEPase の簡易判別が可能な β -チェック (ファイザー製薬株式会社) を用いた。本法は、 β -lactamase の作用により β -lactam 環が開裂した時生じる酸による pH 低下を定性的に判定するアシドメトリー・ディスク法^{5,6)}で、基質にはペニシリン G (PCG) およびセファゾリン (CEZ) を用いてある。

ここでは便宜上、PCG ディスクのみに反応した菌を PCase 産生性、また CEZ ディスクのみに反応した菌を CEPase 産生性と表現した。

3. 薬剤感受性試験

1濃度ディスク (昭和) および3濃度ディスク (栄研) を用い、 $\#$, $\#$, $\#$, $\#$, $\#$ の4段階で判定した。使用した薬剤は、sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), cefoperazone (CPZ), cefazolin (CEZ), cef-

* 東京都文京区本郷2-1-1

metazole (CMZ), cefotiam (CTM), latamoxef (LMOX), ceftizoxime (CZX), cefotaxime (CTX), cefmenoxime (CMX), ceftazidime (CAZ), ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC) の12種である。感受性 $\#$ または、 $\#$ を示す菌を感性株とした。

II. 成 績

1. β -lactamase 産生率—菌種別

菌種別の β -lactamase 産生率を Table 1 に示した。

グラム陽性菌では、 β -lactamase 産生性の検討がなされた *Staphylococcus aureus* 14,941 株中 10,364 株 (69.4%) が β -lactamase を産生し、このうち 94.1% が PCG ディスクにのみ反応した。Coagulase-negative staphylococci (CNS) は 56.2% が β -lactamase 産生株であり、このうち 91% が PCG ディスクにのみ反応した。CEZ ディスクのみ、または PCG ディスクと CEZ ディスク両方に反応した株の報告が少数あったが、酵素学的に CEPase 産生が確認されていないので括弧内に表示した。

グラム陰性菌では、*Escherichia coli* で 26.5% が CEPase 産生株であった。Compromised host の感染症の起炎菌である *Citrobacter* sp. および *Enterobacter cloacae* では、CEPase 産生菌がそれぞれ、40.3 および 52.0% であり、PCG と CEZ の両方のディスクに反応する β -lactamase 産生株は 31.4 および 34.4% であった。*E. cloacae* と *Citrobacter* sp. では 70% 以上が β -lactamase 産生菌で占められていた。*Pseudomonas aeruginosa* の 41.4% が CEPase 産生株であったが、*Xanthomonas maltophilia* では、CEPase 産生株が 10.8% であるのに対して、PCG と CEZ 両方のディスクに反応する株が 46.3% と高く、特徴的であった。この菌は基質特異性が広い特殊な β -lactamase を作るため、それにより PCG と CEZ の両方が水解されるためであろう。グラム陰性菌の中では *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* で PCase 産生株が多く、それぞれ 29.7%, 21.6% であった。また、*Proteus mirabilis* では 91.0% が非産生菌であった。

嫌気性菌の *Bacteroides fragilis* では CEPase 産生

Table 1. Beta-lactamase production of 71,991 strains obtained in the trial

Organism	No. of isolates	PCG disk positive ^a rate (%)	CEZ disk positive ^b rate (%)	PCG disk positive & CEZ disk positive rate (%)	non-production rate (%)
<i>S. aureus</i>	14,941	65.2	(0.9) ^c	(3.2) ^c	30.6
Coagulase negative staphylococci	6,194	51.2	(1.0) ^c	(4.0) ^c	43.8
<i>Branhamella</i> sp.	730	29.7	0.8	19.9	49.6
<i>E. coli</i>	10,671	3.8	26.5	17.8	51.9
<i>Citrobacter</i> sp.	1,758	6.4	40.3	31.4	21.9
<i>E. aerogenes</i>	1,141	2.4	49.6	29.3	18.8
<i>E. cloacae</i>	3,098	1.5	52.0	34.4	12.1
<i>S. marcescens</i>	3,015	1.4	49.1	36.8	12.7
<i>P. mirabilis</i>	1,547	1.0	4.7	3.2	91.0
Indole-positive proteeae	1,861	2.0	31.6	22.5	43.9
<i>K. pneumoniae</i>	5,168	21.6	4.3	4.2	69.9
<i>P. aeruginosa</i>	12,854	1.5	41.4	20.8	36.3
<i>P. cepacia</i>	978	3.2	30.2	37.4	29.2
<i>X. maltophilia</i>	1,429	9.7	10.8	46.3	33.2
<i>A. calcoaceticus</i>	2,532	1.5	56.0	10.9	31.5
<i>H. influenzae</i>	3,750	2.9	1.2	11.4	84.6
<i>B. fragilis</i>	324	2.5	40.1	41.0	16.4
Total	71,991	21.5	21.7	15.3	41.4

^a Positive only with PCG disk ^b Positive only with CEZ disk ^c Not confirmed enzymologically
PCG, penicillin G; CEZ, cefazolin.

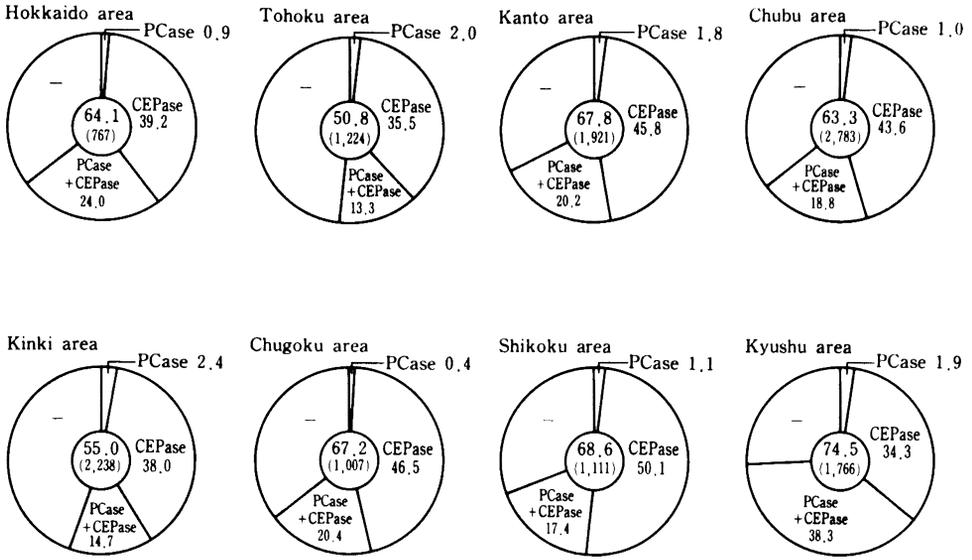


Fig. 1. Geographical difference in beta-lactamase positive rate (%) of strains of *Pseudomonas aeruginosa*.

The numbers of strains examined are noted in parentheses.

—: strains not responding to both PCG and CEZ disks (β -lactamase-negative).

PCase: strains responded only to PCG disk.

CEPase: strains responded only to CEZ disk.

PCase+CEPase: strains responded to PCG disk and CEZ disk.

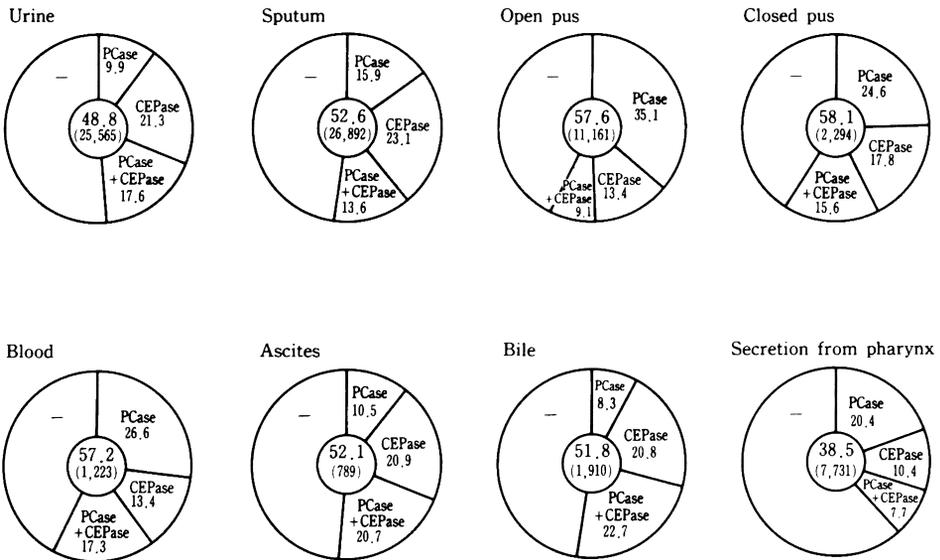


Fig. 2. Percentages of beta-lactamase producing strains in the total strains isolated from various clinical specimens.

The numbers of strains examined are noted in parentheses.

株が40.1%で、両方のディスクに反応するβ-lactamaseを産生している株が41.0%あり、80%以上がβ-lactamase産生菌であった。この菌が染色体性につくるCEPaseも量が多くなるとpenicillinも水解する。

2. β-lactamase産生率—地域別

難治性感染症の起炎菌の1つであり、β-lactamase産生率が63.7%と比較的高い*P. aeruginosa*のβ-lactamase産生率を全国8地域に分けて検討した(Fig. 1)。その結果、東北地区が他の地域に比べて50.8%と低く、九州地区にβ-lactamase産生菌が多く見られた。

3. β-lactamase産生率—検体別

由来材料別のβ-lactamase産生率をFig. 2に示した。咽頭分泌物におけるβ-lactamase産生菌の検出率は38.5%と低い。他の検体では、いずれもβ-lactamase産生菌が約半数検出され、特に開放膿、非開放膿共にβ-lactamase産生菌の検出率が高かった。咽頭分泌ではβ-lactamaseを産生しない*Streptococcus* sp.⁷⁾や産生率の低い*Haemophilus influenzae*が検出されるためと考えられる。

4. 薬剤感受性結果 (検体別)

喀痰および開放膿から分離されたβ-lactamase産生*S. aureus*と*P. aeruginosa*について主な薬剤に対する感受性を検討した。喀痰より分離されたβ-

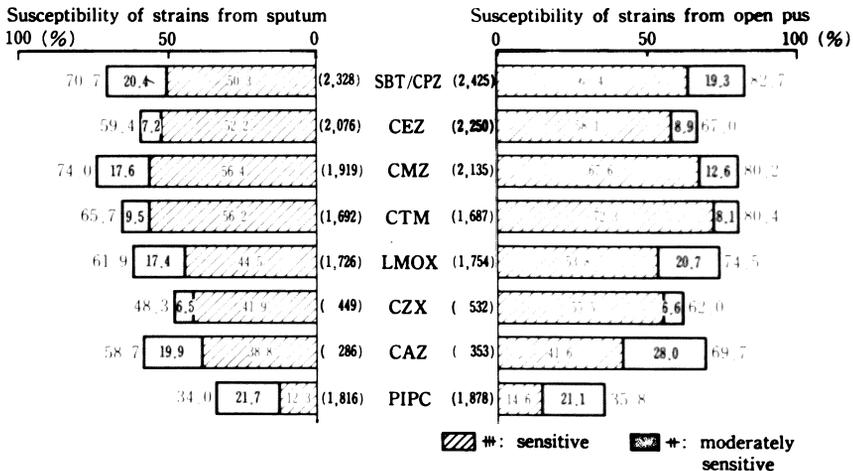
lactamase産生*S. aureus*ではいずれの薬剤に対しても感受性はやや低く、感受率はCMZで74%、SBT/CPZでは70.7%であった。開放膿から分離されたβ-lactamase産生*S. aureus*は喀痰分離菌に比べ、感受性は良好で、SBT/CPZ, CTM, CMZに対して80%以上の株が感性であった(Fig. 3)。

喀痰および開放膿分離のβ-lactamase産生*P. aeruginosa*は検討薬剤中、β-lactamase阻害剤を配合したSBT/CPZに対して高い感受性を示した。CPZ, CAZ, PIPCでは有効菌種として*P. aeruginosa*が認められているものの、β-lactamase高度産生菌に対する抗菌力はSBT/CPZにおよばなかった(Fig. 4)。

今回の検討では喀痰よりβ-lactamase産生*Acinetobacter carcoaceticus*が多く検出されたが、今まであまり重要視されていなかったため、薬剤感受性に関する報告^{8,9)}が少ない。喀痰分離β-lactamase産生*A. carcoaceticus*について薬剤感受性を検討したところ、SBT/CPZ, CAZとCZXに対して高い感受性が認められた(Fig. 5)。SBTはβ-lactamase不活化作用のほか*Acinetobacter*と*Neisseria*に例外的に強い抗菌力を示すのが、その理由であろう。

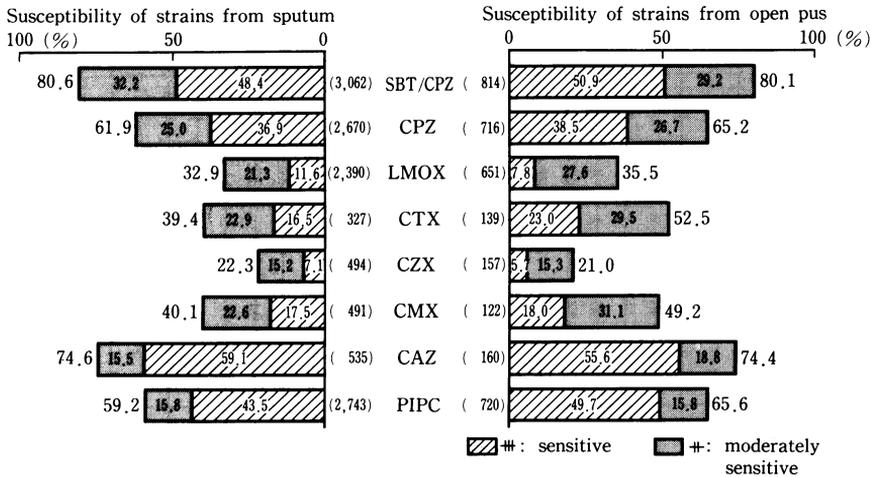
5. 薬剤感受性結果 (菌種別)

今回検討された菌種のうち、主な11菌種のβ-lactamase産生の有無、およびβ-lactamaseの種類



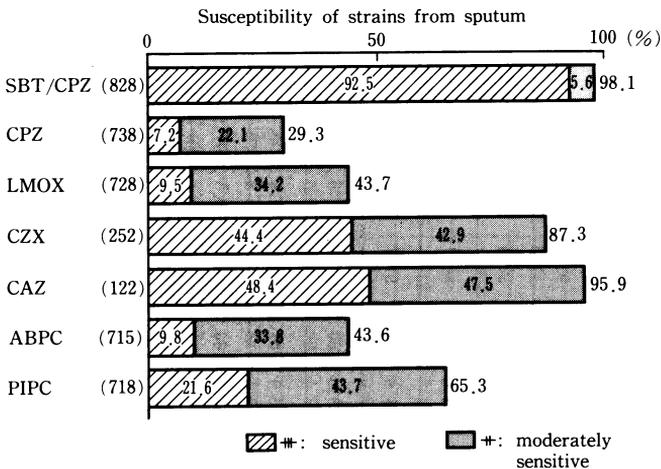
SBT/CPZ, subactam/cefoperazone; CEZ, cefazoline; CMZ, cefmetazole; CTM, cefotiam; LMOX, Latamoxef; CZX, ceftizoxime; CAZ, ceftazidime; PIPC, piperacillin.

Fig. 3. Comparative drug susceptibilities of beta-lactamase producing *Staphylococcus aureus* isolated from sputum and open pus. Susceptibility was determined by disk diffusion. Numbers in parentheses indicate the numbers of strains examined.



SBT/CPZ, sulbactam/cefoperazone; CPZ, cefoperazone; LMOX, latamoxef; CTX, cefotaxime; CZX, ceftizoxime; CMX, cefmenoxime; CAZ, ceftazidime; PIPC, piperacillin.

Fig. 4. Comparative drug susceptibilities of beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* isolated from sputum and open pus. Susceptibility was determined by disk diffusion. Numbers in parentheses indicate the numbers of strains examined.



SBT/CPZ, sulbactam/cefoperazone; CPZ, cefoperazone; LMOX, latamoxef; CZX, ceftizoxime; CAZ, ceftazidime; ABPC, ampicillin; PIPC, piperacillin.

Fig. 5. Susceptibilities of beta-lactamase producing *Acinetobacter calcoaceticus* isolated from sputum. Susceptibility was determined by disk diffusion. Numbers in parentheses indicate the numbers of strains examined.

別の各種 β -lactam 剤に対する感受性の結果を Table 2 にまとめた。

① *S. aureus*

β -lactamase 非産生菌では供試薬剤に対してい

れも 60% 台の株が感受性であり、SBT/CPZ、CMZ、CTM および CTX に対して比較的高い感受性を示した。また、PCase 産生菌では SBT/CPZ、CMZ、CTX に対して 80% 台の株が感受性を示し、次いで

Table 2-1. Effect of beta-lactamase-production of bacteria on the susceptibility to beta-lactams

Organism	<i>S. aureus</i>					<i>E. coli</i>					<i>Citrobacter</i> sp.					<i>E. cloacae</i>				
	P	C	P+C	$\beta+$	-	P	C	P+C	$\beta+$	-	P	C	P+C	$\beta+$	-	P	C	P+C	$\beta+$	-
Sulbactam/cefoperazone	80.1*	70.7	70.1	79.5	69.9	96.3	98.7	97.0	97.9	99.3	98.0	95.3	71.1	85.4	94.7	89.7	96.0	56.6	80.1	93.7
Cefazolin	69.2	38.7	53.0	68.0	62.6	88.0	91.0	74.1	84.2	94.5	93.9	22.4	7.3	21.5	46.2	41.4	5.7	1.1	4.4	29.3
Cefmetazole	80.8	57.4	66.6	79.8	71.4	95.6	94.9	91.7	93.7	97.7	93.8	32.3	14.2	29.3	31.3	36.1	7.9	4.3	7.1	34.1
Cefotiam	76.8	44.2	61.2	75.5	69.1	94.4	96.4	93.1	94.9	98.2	93.0	69.8	21.1	50.9	78.4	90.0	58.1	8.9	37.3	67.8
Cefoperazone	66.4	51.0	55.7	65.5	60.0	89.7	96.6	84.4	91.4	97.5	87.7	83.0	27.1	59.5	90.7	66.7	87.0	28.5	64.1	88.0
Latamoxef	72.5	48.0	58.1	71.4	65.7	97.7	97.9	97.8	97.8	98.9	96.6	92.2	69.2	83.0	94.4	83.8	92.1	54.1	76.4	90.7
Ceftizoxime	60.0	44.4	60.2	59.8	60.7	93.0	98.6	95.1	96.8	99.2	100	84.5	34.3	61.4	88.1	66.7	81.3	25.0	61.3	85.5
Cefotaxime	80.2	40.0	52.6	78.4	67.5	96.3	99.4	95.2	97.7	99.5	100	81.7	31.3	64.0	96.8	62.5	89.3	32.1	68.8	96.8
Cefmenoxime	68.5	61.9	53.2	67.6	60.9	100	99.3	97.5	98.6	98.6	95.7	91.2	40.8	72.6	87.0	100	88.7	32.5	63.5	87.0
Ceftazidime	68.0	57.1	62.9	67.6	63.5	96.9	98.7	96.0	97.6	99.4	91.3	86.5	45.1	71.6	100	94.4	100	36.6	73.2	97.1
Ampicillin	41.7	51.9	33.4	41.4	67.5	12.5	75.7	7.0	44.2	80.4	10.7	41.4	4.9	23.8	43.4	25.0	17.6	1.7	11.3	35.6
Piperacillin	37.4	43.4	31.3	37.3	55.4	32.0	85.6	32.0	60.8	87.4	58.3	83.5	16.1	53.3	81.3	66.7	86.5	21.3	60.1	87.2

Drug susceptibility was determined by disk diffusion.

S. aureus: 1,677-12,072 strains *E. coli*: 1,379-8,739 strains *Citrobacter* sp. 253-1,474 strains *E. cloacae*: 464-2,568 strains

The numbers of strains examined varied from antibiotics to antibiotics. With regard to the constitutional proportion of subclass of beta-lactamase, almost no variation in each antibiotics-examined group was observed.

* Percentage of sensitive strains/total strains.

P: strains positive only with PCG disk, C: strains positive only with CEZ disk,

 $\beta+$: strains positive with PCG disk or/and CEZ disk, -: non producer

Table 2-2. Effect of beta-lactamase-production of bacteria on the susceptibility to beta-lactams

Organism	S. marcescens				P. mirabilis				Indole (+) proteasee				K. pneumoniae							
	P	C	P+C	β +	-	P	C	P+C	β +	-	P	C	P+C	β +	-					
Sublactam/cefoperazone	51.3*	73.6	21.6	51.4	81.3	100	95.4	95.7	96.0	98.0	87.5	94.1	93.5	93.4	95.6	98.1	94.4	79.5	95.0	99.3
Cefazolin	11.1	0.7	1.3	1.2	6.3	81.8	38.9	19.5	35.8	91.4	46.2	3.4	8.3	6.3	18.7	93.8	39.2	51.6	80.6	95.3
Cefmetazole	34.5	53.3	10.3	34.9	62.2	83.3	85.2	52.8	73.5	96.9	89.3	83.4	68.8	77.4	83.5	96.5	49.7	71.9	85.9	96.7
Cefotiam	18.2	25.3	3.3	15.7	41.7	63.6	54.3	40.5	50.0	94.7	72.0	41.3	27.3	37.0	53.8	98.1	66.4	67.9	89.7	98.0
Cefoperazone	44.8	67.0	10.5	42.8	78.0	81.8	82.4	48.8	68.9	96.7	90.0	89.0	60.9	79.7	92.8	94.5	80.7	60.4	88.1	98.0
Latamoxef	45.5	75.2	32.4	56.7	80.4	100	93.0	84.6	90.7	97.7	80.0	95.5	92.3	94.0	95.2	98.4	86.5	86.1	95.0	98.3
Ceftizoxime	88.9	85.9	54.8	72.9	86.5	100	76.5	75.0	78.4	98.3	100	90.6	67.5	81.0	93.7	99.5	84.5	85.5	94.5	98.8
Cefotaxime	75.0	74.3	26.3	56.4	88.2	100	100	85.7	92.6	96.8	83.3	92.5	77.8	85.8	91.6	100	85.2	83.3	96.6	98.6
Cefmenoxime	100	81.3	42.9	64.4	85.3	100	81.8	75.0	82.4	97.8	100	83.1	84.8	84.0	93.3	98.9	87.8	87.8	95.1	97.8
Ceftazidime	85.7	88.0	62.5	78.4	92.4	75.0	100	ND	81.3	99.5	83.3	97.3	63.6	88.6	98.5	98.8	89.3	89.7	96.5	99.4
Ampicillin	5.9	9.1	0.7	5.6	18.1	54.5	44.2	26.8	38.5	85.4	16.7	8.7	5.9	6.6	21.4	10.3	26.5	7.5	12.1	23.4
Piperacillin	22.9	72.1	6.3	43.6	76.7	72.7	75.0	39.5	59.8	94.6	68.0	85.9	42.8	67.9	87.2	66.8	74.0	25.0	62.1	79.2

Drug susceptibility was determined by disk diffusion.

S. marcescens: 356-2,534 strains P. mirabilis: 235-1,336 strains Indole (+) proteasee: 247-1,486 strains K. pneumoniae: 734-4,235 strains

The numbers of strains examined varied from antibiotics to antibiotics. With regard to the constitutional proportion of subclass of beta-lactamase, almost no variation in each antibiotics-examined group was observed.

* Percentage of sensitive strains/total strains.

P: strains positive only with PCG disk, C: strains positive only with CEZ disk,

β +: strains positive with PCG disk or/and CEZ disk, -: non producer

ND: no data

Table 2-3. Effect of beta-lactamase-production of bacteria on the susceptibility to beta-lactams

Organism	<i>P. aeruginosa</i>				<i>A. calcoaceticus</i>				<i>H. influenzae</i>				Other Gram-negative								
	P	C	P+C	β +	-	P	C	P+C	β +	-	P	C	P+C	β +	-	P	C	P+C	β +	-	
Sulbactam/cefoperazone	74.3*	85.7	65.5	78.7	90.2	97.2	97.9	93.0	97.1	96.4	95.6	90.5	97.6	96.6	97.7	90.9	88.7	65.6	78.7	91.2	
Cefazolin	9.4	1.1	1.5	1.5	2.7	22.6	2.5	4.7	3.4	7.0	53.2	29.7	54.1	51.7	74.1	65.6	11.6	9.6	21.0	54.1	
Cefmetazole	4.3	1.6	1.0	1.5	3.1	22.2	14.9	8.8	14.1	26.9	85.1	48.4	91.5	86.8	93.8	74.2	24.7	26.0	33.1	73.5	
Cefotiam	5.7	1.5	1.0	1.4	2.5	18.8	12.2	7.8	11.7	23.1	79.7	61.3	94.7	88.8	95.9	73.3	38.2	17.9	36.5	68.8	
Cefoperazone	56.7	75.9	37.7	62.6	82.9	32.3	31.1	14.0	28.5	40.5	87.7	86.7	92.7	91.2	97.2	83.0	76.0	42.9	59.3	83.2	
Latamoxef	42.1	39.7	20.6	33.2	49.6	50.0	43.7	21.0	40.4	48.5	90.0	81.6	95.9	93.5	96.8	85.7	72.1	63.4	70.0	85.7	
Ceftizoxime	19.0	29.2	9.1	23.2	39.2	100	89.8	45.7	85.0	77.1	90.9	100	94.4	94.0	98.9	87.3	73.8	47.0	66.3	79.9	
Cefotaxime	59.3	48.1	25.0	42.2	52.8	70.0	72.5	33.3	64.2	74.8	96.0	100	95.9	96.3	96.2	82.9	72.0	39.1	59.9	81.3	
Cefmenoxime	28.0	51.9	15.4	41.3	57.9	33.3	51.6	39.4	49.6	50.5	90.0	80.0	97.2	95.6	98.9	86.8	76.8	49.3	66.7	79.4	
Ceftazidime	84.4	85.3	58.8	77.2	92.8	100	95.7	75.0	92.9	90.7	100	71.4	98.1	95.7	93.4	85.4	85.9	55.3	70.4	89.2	
Ampicillin	8.6	2.5	2.5	2.6	4.5	23.3	46.8	17.9	41.6	52.4	41.5	61.5	28.4	34.0	94.7	31.7	24.2	8.5	18.7	51.2	
Piperacillin	52.1	75.1	35.5	61.6	82.6	33.3	66.3	35.3	60.8	66.5	59.7	76.9	51.8	55.5	96.6	81.1	76.0	39.0	58.0	77.3	

Drug susceptibility was determined by disk diffusion

P. aeruginosa: 1,410-10,561 strains *A. calcoaceticus*: 293-2,078 strains *H. influenzae*: 446-3,022 strains

The numbers of strains examined varied from antibiotics to antibiotics. With regard to the constitutional proportion of subclass of beta-lactamase, almost no variation in each antibiotics-examined group was observed

* Percentage of sensitive strains/total strains.

P: strains positive only with PCG disk, C: strains positive only with CEZ disk,

 β +: strains positive with PCG disk or/and CEZ disk, -: non producer

Table 2-4. Effect of beta-lactamase-production of bacteria on the susceptibility to beta-lactams

Organism β -lactamase Antibiotics	Gram negative-total				<i>B. fragilis</i>				Other anaerobes				Anaerobe total							
	P	C	P+C	β +	-	P	C	P+C	β +	-	P	C	P+C	β +	-	P	C	P+C	β +	
Sulbactam/cefoperazone	93.0*	90.1	69.2	82.6	95.2	83.3	91.7	87.9	89.5	86.0	100	88.7	78.5	84.3	90.2	90.0	90.5	84.7	87.6	89.3
Cefazolin	73.7	21.1	21.4	26.8	62.5	60.6	30.0	9.8	20.3	38.1	66.7	41.8	17.2	30.6	72.4	62.5	34.5	12.4	24.0	65.2
Cefmetazole	80.5	33.8	33.6	38.6	72.1	100	89.3	67.9	77.9	75.7	100	58.0	60.0	59.8	85.7	100	77.6	65.4	71.8	83.6
Cefotiam	80.9	38.6	29.7	39.6	71.6	40.0	20.0	11.9	15.9	40.6	66.7	19.5	13.7	17.9	68.1	50.0	19.8	12.5	16.5	62.2
Cefoperazone	85.4	75.5	45.3	65.2	89.5	33.3	44.4	31.0	36.8	50.0	50.0	34.5	75.4	36.2	73.6	40.0	40.7	32.9	36.6	69.8
Latamoxef	89.3	69.1	58.2	67.0	85.5	83.3	92.2	69.7	80.2	84.2	100	76.9	47.5	63.8	86.9	90.0	86.2	62.2	74.2	86.4
Ceftizoxime	88.1	71.2	53.7	67.0	83.9	ND	48.6	41.7	43.8	57.1	ND	78.9	50.0	69.2	77.6	ND	58.9	43.3	51.1	73.0
Cefotaxime	90.0	75.6	52.4	69.1	86.1	ND	53.3	13.6	28.9	66.7	50.0	41.7	21.4	31.0	67.4	ND	50.0	16.7	29.7	67.3
Cefmenoxime	90.7	72.4	50.7	66.6	84.5	ND	15.4	27.3	20.5	40.0	100	26.7	28.6	30.0	82.5	ND	21.4	28.0	25.9	74.0
Ceftazidime	92.5	89.0	63.2	80.7	95.1	ND	23.5	23.2	10.4	66.7	ND	12.5	14.3	13.3	63.0	ND	20.0	5.3	11.1	63.9
Ampicillin	18.6	27.6	6.4	18.8	52.3	20.0	40.2	20.2	29.0	57.5	33.3	38.8	18.3	29.2	84.4	25.0	39.6	19.6	29.1	78.9
Piperacillin	60.4	77.8	31.4	58.8	84.2	50.0	75.0	39.1	54.9	81.1	50.0	67.3	25.0	46.0	86.7	50.0	72.1	34.5	51.8	85.6

Drug susceptibility was determined by disk diffusion.

B. fragilis: 34~281 strains

The numbers of strains examined varied from antibiotics to antibiotics. With regard to the constitutional proportion of subclass of beta-lactamase, almost no variation in each antibiotics-examined group was observed.

* Percentage of sensitive strains/total strains.

P: strains positive only with PCG disk, C: strains positive only with CEZ disk,

β +: strains positive with PCG disk or/and CEZ disk, -: non producer

ND: no data

CTMに感受性であった。ペニシリン系のABPCおよびPIPCに対しては、 β -lactamase産生による感受性の低下が著しかった。PCase産生 *S. aureus* の感受性は、CPZの66.4%に比較してSBT/CPZに対しては80%以上を示し、SBTのPCase阻害効果が認められた。ABPC、PIPCとCZXを除いた9薬剤のPCase産生菌に対する抗菌力は非産生菌に対するそれより、優れていた。

② *E. coli*

β -lactamase非産生菌では供試薬剤のいずれに対しても高い感受性が認められた。PCase産生菌または、PCGディスクとCEZディスクの両方に反応する菌では、ペニシリン系のABPCとPIPCに対して著しい感受性の低下が見られた。セフェム系抗生剤ではCEZを除き、 β -lactamase産生の有無による感受性の変化はほとんど見られなかった。

③ *Citrobacter* sp., *E. cloacae*

Citrobacter sp. と *E. cloacae* ではほとんど同じような感受性成績が得られた。ペニシリン系のABPC、第一世代のCEZ、第二世代のCMZおよびCTMを除き、他の供試薬剤に対して、 β -lactamase非産生菌およびCEPaseのみ産生菌では、優れた感受性が認められた。約1/3を占めるPCGディスクとCEZディスクの両方に反応する菌では、供試薬剤すべてで感受性の低下が見られた。しかし、その中ではSBT/CPZ、LMOXの感受性の低下率が小さかった。

④ *S. marcescens*

β -lactamase非産生菌では、CAZに対して92.4%の株が感受性を示したものの、他の薬剤では80%台の感受性にとどまり、CEZ、CTM、ABPCに対する感受性は低かった。比較的良好な抗菌力を示した薬剤でも、CEPase産生菌では感受性の低下が見られ、両方産生している菌ではさらに著しい低下が見られた。

⑤ *P. mirabilis*

ほとんどが β -lactamase非産生菌で供試薬剤に対していずれも良好な感受性を示した。

⑥ Indole (+) Proteaeae

CEZ、ABPCに対する感受性は低率であった。この2剤を除く薬剤に対するCEPase産生菌の感受性は、非産生菌のそれとほぼ同等であった。両ディスクに反応している菌では感受性の低下がみられる薬剤が多く、感受性が低下してなかったのはSBT/CPZ、LMOXのみであった。

⑦ *K. pneumoniae*

β -lactamase非産生菌はSBT/CPZを含めセフェム剤のいずれに対しても高い感受性を示し、PCase

産生菌でも感受性の低下は見られない。ペニシリン系のPIPCに対しては β -lactamase非産生菌においては比較的高い感受性がみられたものの、PCase産生菌で感受性の低下が見られた。

(8) *P. aeruginosa*

P. aeruginosa に対して有効性が認められている β -ラクタム剤は現在でもあまり多くはないが、供試薬剤のうち適応菌種として認められているSBT/CPZ、CPZ、CAZ、PIPCに対しては、 β -lactamase非産生菌は高い感受性を示している。しかし、CEPase産生菌では感受性の低下傾向が見られた。両ディスクに反応する菌では感受性の低下が著しく、特にCPZおよびPIPCに対しては、感受性が1/3以上の菌は1/3程度しか見られない。SBT/CPZは他の薬剤に比較して β -lactamase産生菌に対する抗菌力の低下は少なく、両ディスクに反応する菌の2/3が感受性を示した。

⑨ *A. calcoaceticus*

β -lactamase非産生の *A. calcoaceticus* では、供試薬剤のうちSBT/CPZとCAZに感受性を示している。しかし、PCGとCEZの両ディスクに反応する菌株はCAZで感受性が低下したが、SBT/CPZに対する感受性はほとんど変化しなかった。

⑩ *H. influenzae*

β -lactamase産生菌の割合は15%程度で、従来の報告¹⁰⁾と大差なかった。CEZを除きいずれの検討薬剤に対しても高い感受性を示した。

⑪ *B. fragilis*

ABPC、CEZ、CMZ、CTMを除く8供試薬剤にはいずれも有効菌種として *B. fragilis* が認められている。しかし、CPZ、CZX、CTX、CMX、CAZに対しては β -lactamase非産生菌においても感受性株の占める割合は小さかった。 β -lactamase非産生菌に対して強い抗菌力を示した薬剤の中でも、PIPC、CAZのCEPase産生菌に対する抗菌活性は弱く、両ディスク反応菌に対しては、PIPC、CAZに加えLMOXの抗菌力も低下した。SBT/CPZでは β -lactamase産生の有無による感受性の変化は認められなかった。

III. 考 察

今日、我々が当面している病原細菌の急速な薬剤耐性化は、医療現場において大きな脅威であることは疑いない。この問題は決して目新しいものではなく、抗菌剤が実用化されて以来、医療関係者を悩まし続けてきたもので、本邦ではもっぱら、耐性菌の出現に対しては、より一層強力な抗菌活性を有する物質の創製という戦略が採用され、一応の成果を挙げた。

しかし、今日度々話題に挙がる感染症の多様化、例

を挙げれば MRSA で見られるような菌側の耐性機構の複雑化、および宿主側では免疫不全患者や医原性免疫機能低下患者が増加している医療現場の実情に加え、新規抗菌物質の探索が困難となりつつある状況を考慮すると、我々がこれまで採用してきた挑戦的な戦略に、若干の変更を加える必要性が感じられる。

病原細菌の薬剤耐性獲得は抗菌剤の繁用と密接な関係があるといわれている。確かにある種の抗菌剤、または新規抗菌剤の使用を極度に制限することは、病原細菌の耐性化に対して消極的な対策の1つとなり得ると思われる。しかし、現実の医療においては、いわゆる empirical therapy が要求される例が少なくはなく、この種の極端な消極論で医療現場での実際的な効果が得られる期待は薄いと思われる。

抗菌剤の現実的な適切使用のためには、これまでもたびたび提唱されて来たように、細菌検査を主体とする検査法の迅速化とその精度の上昇、検査部と医療前線、さらには薬剤部との情報伝達、交換のパイプの強化、および全国的な医学的疫学調査による病原細菌の薬剤耐性度に関する data bank の充実と、これを管理する組織の確立が切望される。

今回の3年余りにわたって行った全国規模での調査においても、いくつか興味ある事実が得られた。

誘導型 β -lactamase を産生することが知られている *E. cloacae* および *S. marcescens* の β -lactamase 産生株の比率が87%台に達していることはある程度予想できたものの、外膜の薬剤透過性の低さが薬剤耐性度の主機構と考えられた *P. aeruginosa* においても、 β -lactamase 産生株の比率は63.7%におよんでいた。

また、*P. aeruginosa* の β -lactamase 産生率において地域差が認められた点は興味深い。地域別薬剤使用量との相関を分析中で、これから何らかのヒントが得られることを期待している。また、今後実施される疫学的調査での資料解析においては地域差による層別化が必要と思われる。

本調査では、 β -lactamase 産生の有無の検査にアシドメトリーディスク法を原理とする β -チェック(ファイザー製薬)を用い、いくつかの菌種では本法において、有効薬剤の選択がある程度可能と思われる成果が得られた。この種の薬剤感受性測定の補助手段は、検査の迅速化の面で有用と思われ、一層の充実が図られるべきであろう。

S. aureus では、各種薬剤に対して β -lactamase 非産生菌が産生菌よりも耐性である傾向が認められた。これは検出された *S. aureus* 株に、PBP の変化

を耐性機構とする MRSA が多数含まれたことを物語っている。

しかし、今回得られた成績を概観すると、グラム陰性菌の薬剤耐性はかなりの部分が β -lactamase 産生に基づくと判断しても差し支えないように見える。事実、CPZ とこれに β -lactamase 阻害剤の SBT を配合した SBT/CPZ への感受性を比較したところ、有意と思える差が認められた。本邦でこれまで β -lactamase 阻害剤として実用化された物質は SBT と clavulanic acid (CVA) にすぎないが、これらを越える β -lactamase 阻害剤の開発も耐性菌対策の一つとして有望と思われた。

主要な病原細菌の薬剤感受性に関する全国レベルでの調査は、これまでも幾度かなされているが¹¹⁻¹³⁾、今回の我々の試みは、原因菌の β -lactamase 産生に焦点を当てて実施したため、薬剤感受性測定は簡便法であるディスク法を採用した。この種の試みが公的に組織され、全国レベルにおいて定期的に実施されれば、薬剤耐性菌対策として極めて有用な手段の一つとなることを強調したい。

文 献

- 1) 横田 健: β -ラクタマーゼとその阻害剤。日本薬剤師会雑誌 34: 397~406, 1982
- 2) 横田 健: 細菌の薬剤耐性メカニズム。臨泌 35: 523~533, 1981
- 3) 横田 健: β -ラクタマーゼの臨床細菌学的考察 (β -ラクタマーゼ測定法とその酵素活性と耐性)。第26回日本化学療法学会総会特別講演, 1978
- 4) 井上松久: β -ラクタマーゼ。代謝 23: 801~811, 1986
- 5) 五島瑛智子, 小川正俊, 武藤弓子, 達彦二: β -lactamase の産生機序と証明法。Medical Technology 10: 317~324, 1982
- 6) 辻 明良: β -ラクタマーゼ検出法の実際。Today's Therapy 11: 80~85, 1987
- 7) 横田 健: 細菌の薬剤耐性化機構。呼吸 5: 645~651, 1986
- 8) 川崎賢二, 新美博司, 沖 俊一, 小酒井望, 小栗豊子: Sulbactam 及び Sulbactam/Cefoperazone の抗菌活性。Chemotherapy 32 (S-4): 78~96, 1984
- 9) Obana Y, Nishino T: *In-vitro* and *in-vivo* activities of sulbactam and YTR 830 H against *Acinetobacter calcoaceticus*. J Antimicrobial Chemotherapy 26: 677~682, 1990
- 10) 副島林造, 中川義久: 各科における新しい抗菌薬の耐性菌からみた使い方—内科・呼吸器科領域—。Prog. Med. 7: 1763~1767, 1987
- 11) 後藤美江子, 他 (19施設): 全国19病院から分離された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性について。臨床と微生物 16: 244~245, 1990

- 12) 後藤美江子, 他 (19施設): 全国19病院から分離された緑膿菌の薬剤感受性について。第37回日本化学療法学会総会 1989
- 13) 猪狩 淳: 各種臨床材料分離菌の抗菌薬感受性。Jpn. J. Antibiotics 43: 1723 ~ 1782, 1990

CURRENT STATUS OF BETA-LACTAMASE PRODUCTION BY CLINICAL ISOLATES: STUDIES IN 432 HOSPITALS

Takeshi Yokota

Department of Bacteriology, School of Medicine, Juntendo University, 2-1-1, Hongo,
Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

Beta-lactamase production may be the most frequently encountered mechanism of bacterial resistance to beta-lactam antibiotics. A nationwide study was conducted to investigate the differences in beta-lactamase production according to geography and clinical materials, and the influence of beta-lactamase on sensitivity to antibiotics. Beta-lactamase production was evaluated in 90,097 strains of clinical isolates. Of eight representatives of beta-lactamase-producing bacteria, the highest production was found in *Enterobacter cloacae* (87.9%), and *Serratia marcescens* (87.3%), and the lowest in *Haemophilus influenzae* (15.4%). A high (63.7%) beta-lactamase producer, *Pseudomonas aeruginosa*, from eight areas showed geographical differences in the rate of production. Beta-lactamase producing pathogens were detected in more than 50% of clinical materials studied, such as open pus, closed pus, sputum, blood, etc. Pathogens producing high levels of beta-lactamase showed high sensitivity to sulbactam/cefoperazone in combination with a beta-lactamase inhibitor sulbactam and cefoperazone: sensitivity was 82.7% for *Staphylococcus aureus* and 80.1% for *P. aeruginosa*.