

一次医療機関における呼吸器感染症由来分離菌の薬剤感受性

—全国 1,165 施設, 呼吸器感染症患者 13,225 例における集計成績—

嶋田 基五郎

聖マリアンナ医科大学微生物学教室・難病治療研究センター*

中 塩 哲 士

同 内科学・臨床検査医学教室

(平成 6 年 4 月 4 日受付・平成 6 年 7 月 7 日受理)

1992 年 11 月 1 日～12 月 11 日および 1993 年 2 月 15 日～3 月 14 日に全国のべ 1,165 施設の一次医療機関を受診した呼吸器感染症患者の咽頭拭い液または喀痰から分離された 16 菌種 9,639 株に対する ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX), cefpodoxime (CPDX), cefaclor (CCL), ampicillin (ABPC) および oxacillin (MIPIC) の MIC を微量液体希釈法 (日本化学療法学会標準法) により測定し, 以下の結果を得た。

1. A 群 *Streptococcus* spp. および *Streptococcus pneumoniae* のレンサ球菌属に対する抗菌力は ABPC と CPDX がもっとも優れており, *Staphylococcus aureus* とグラム陰性菌に対してはニューキノロン薬がもっとも優れていた。

2. MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上を耐性とした場合, *Streptococcus* 属を除く分離菌に対し CPFX がもっとも耐性頻度が少なかった。

3. *Staphylococcus aureus* 1,224 株のうち 684 株において MIPIC に対する感受性を測定したところ, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した MIPIC 耐性株は 2.8% (19/684) に認められた。

4. ABPC に対し 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示したペニシリン低感受性 *Streptococcus pneumoniae* は 25.9% (37/143) に認められた。

5. ABPC に対し 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示したペニシリン耐性 *Haemophilus influenzae* は 7.9% (19/240) に認められた。

6. 一次医療機関では MRSA の分離頻度は高次医療機関に比べきわめて少ないが, ペニシリン低感受性 *Streptococcus pneumoniae* の分離頻度は高次医療機関と同程度であり, 耐性化が進んでいることが判明した。ペニシリン耐性 *Haemophilus influenzae* は高次医療機関よりは少ないものの一次医療機関においても β -lactamase 産生菌の存在が示唆された。

Key words: Primary care clinic, Respiratory tract infections, Isolates, Antibiotic sensitivity

呼吸器感染症における分離菌の薬剤感受性については, 年々起炎菌が変貌し, 抗菌剤に対する耐性菌が増加していることが報告されている¹⁾。これらの報告は大学病院や大規模病院を中心とした高次医療機関における難治例や重症例患者における検討が中心であり, 本邦において医療の大部分を担っている個人開業医院を中心とした一次医療機関の軽～中等症患者におけるこれらの報告は少ない。患者の empiric therapy に際して考慮すべき点は種々あるが, 耐

性菌分布の疫学も抗菌薬を選択する上で重要なポイントになる。そこで, 全国 1,165 施設の一次医療機関の協力を得て, 一次医療機関における呼吸器感染症由来の分離菌に対する日常汎用されている 5 種類の経口抗菌薬の感受性を検討した。

I. 材料と方法

1. 対象および検体収集

1992 年 11 月 1 日～12 月 11 日 および 1993 年 2 月

* 川崎市宮前区菅生 2-16-1

Table 1. Background of 13,225 patients with respiratory tract infections visiting primary care clinics

Diagnosis		Age		Underlying diseases		Chemotherapy before sampling	
Influenza	2,041	0-19	1,874	Without	11,304	Without	11,688
Pharyngo-laryngitis	6,538	20-39	4,446	With	1,921	With	1,537
Tonsillitis	1,580	40-59	3,278	Cardiovascular diseases	392	Cephems oral	517
Acute bronchitis	1,674	60-79	2,669	Pulmonary diseases	330	Penicillins oral	137
Pneumonia	192	80-99	430	Endocrine, Metabolic diseases	173	Quinolones	499
Chronic lower RTIs	646			Digestive diseases	102	Macrorides	100
Others	165			Others	924	Others	284
Not reported	389	Not reported	528				

15日～3月14日に全国のべ1,165施設の一次医療機関を受診した呼吸器感染症患者13,225例を対象とした。これら対象の患者背景として主治医による臨床診断名、年齢、基礎疾患および前投与と抗菌薬についてTable 1に示す。

これらの患者に水道水にて含漱させた後、原則として上気道感染症患者では咽頭ぬぐい液、下気道感染症患者では喀痰を綿棒で採取し、“シードスワブ3号栄研”（栄研）に接種し集中検査室に郵送した。なお、下気道感染症患者でも喀痰の採取が困難であった患者では上気道炎感染症患者と同様に咽頭ぬぐい液を採取した。

2. 菌株の分離同定

分離菌は、5%血液加 trypticase soy (TSA) 寒天培地、ドリガルスキー改良培地およびチョコレート寒天培地に接種後、37°Cで24時間好気培養により分離し同定した。

3. 対象菌株

これらの症例からの分離菌10,140株のうち、主要な16菌種の計9,639株を対象とした。その内訳は、*Staphylococcus aureus* 1,224株、Coagulase Negative *Staphylococcus* (CNS) 204株、*Streptococcus pneumoniae* 143株、Group A *Streptococcus* spp. 469株、Other *Streptococcus* spp. 319株、*Moraxella catarrhalis* 331株、*Haemophilus influenzae* 240株、*Haemophilus parainfluenzae* 326株、*Klebsiella* spp. 963株、*Escherichia coli* 226株、*Enterobacter* spp. 914株、*Citrobacter* spp. 156株、*Serratia* spp. 372株、*Pseudomonas aeruginosa* 451株、Other *Pseudomonas* spp. 2,070株、*Acinetobacter calcoaceticus* 1,231株であった。

4. 感受性測定方法および試験薬

最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) は、日本化学療法学会標準法による微量液体希釈法²⁾により測定した。希釈系列は0.025～50

μg/mlの12段階で、試験薬は ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX), cefaclor (CCL), cefpodoxime (CPDX) および ampicillin (ABPC) の5薬剤である。また、1993年に分離された *S. aureus* 684株については oxacillin (MIPIC) についても測定した。

II. 結 果

1. 分離菌の薬剤感受性

1) *Staphylococcus aureus*

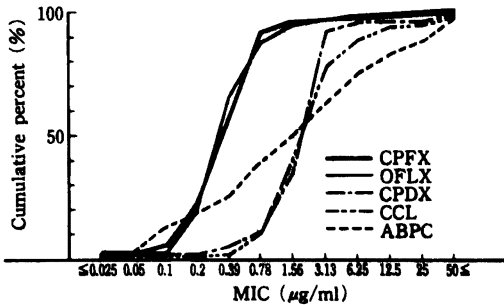
ニューキノロン薬である CPFX と OFLX に良好な感受性を示した。すなわち、ほとんどの菌株に対する MIC は 0.2～0.78 μg/ml に分布し、その MIC₉₀ はいずれも 0.78 μg/ml であった。セフェム薬である CPDX および CCL に対する MIC は 1.56～3.13 μg/ml に多く分布し、MIC₉₀ はそれぞれ 3.13, 6.25 μg/ml であった。ペニシリン薬である ABPC の MIC 分布には明確なピークが見られず、高感受性側から耐性側に幅広く分布し、MIC₉₀ は 12.5 μg/ml であった (Fig. 1)。MIPIC に対する感受性を検討した 684 株のうち MIC 6.25 μg/ml 以上の oxacillin-resistant *S. aureus* いわゆる MRSA は 2.8% (19/684) にみられた。これらの MRSA に対する 5 薬剤の感受性は、methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) に比べ耐性側に分布していた (Fig. 2)。

2) コアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS)

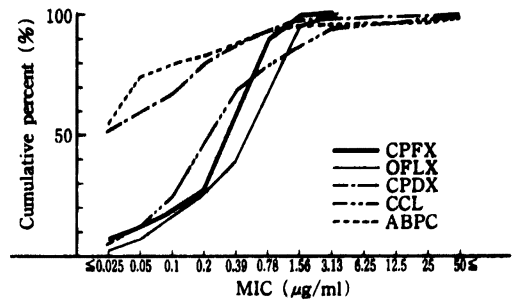
CPFX, OFLX に良好な感受性を示し、MIC₉₀ はいずれも 0.78 μg/ml であった。一方、ABPC では MIC が 12.5 μg/ml 以上の耐性株が 204 株中 26 株 (12.7%) あった。CPDX および CCL に対する MIC は 0.78～3.13 μg/ml に多く分布したが、MIC が 12.5 μg/ml 以上の耐性株もそれぞれ 12.3%, 10.3% あった (Fig. 3)。

3) *Streptococcus pneumoniae*

ABPC にもっとも良好な感受性を示し、次いで CPDX が良好で、それぞれの MIC のピーク値は共に 0.025 μg/ml 以下であった。CCL, CPFX および OFLX



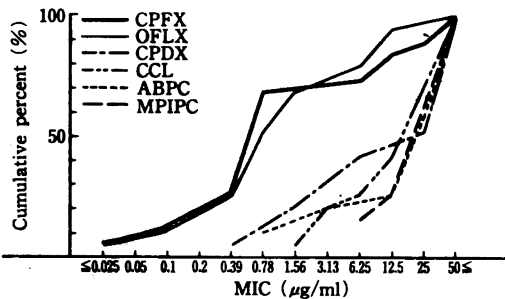
CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin, CPDX: cefpodoxime, CCL: cefaclor, ABPC: ampicillin



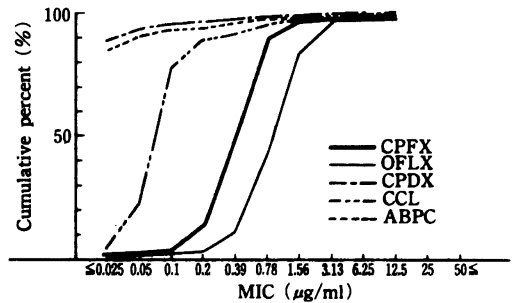
CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin, CPDX: cefpodoxime, CCL: cefaclor, ABPC: ampicillin

Fig.1. Distribution and cumulative curve of MICs of 5 antimicrobial agents against 1,224 clinical isolates of *Staphylococcus aureus*.

Fig.4. Distribution and cumulative curve of MICs of 5 antimicrobial agents against 143 clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*.



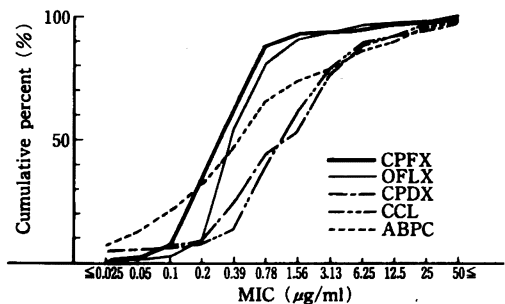
CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin, CPDX: cefpodoxime, CCL: cefaclor, ABPC: ampicillin, MIPIC: oxacillin



CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin, CPDX: cefpodoxime, CCL: cefaclor, ABPC: ampicillin

Fig.2. Distribution and cumulative curve of MICs of 6 antimicrobial agents against 19 clinical isolates of MRSA.

Fig.5. Distribution and cumulative curve of MICs of 5 antimicrobial agents against 469 clinical isolates of Group A *Streptococcus* spp.



CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin, CPDX: cefpodoxime, CCL: cefaclor, ABPC: ampicillin

Fig.3. Distribution and cumulative curve of MICs of 5 antimicrobial agents against 204 clinical isolates of coagulase-negative staphylococci (CNS).

はほぼ同等の抗菌力で各々のピーク値は $0.39 \mu\text{g/ml}$, $0.78 \mu\text{g/ml}$, $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 4)。

S. pneumoniae に対する MIC $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上の中等度耐性株は CPFX で 9.1%, OFLX で 32.9%, CPDX で 6.3%, CCL で 21.0%, ABPC で 6.3% に認められた。なお, MIC が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以上を耐性とする判定基準にした場合^{3,4)} ペニシリン低感受性肺炎球菌が 25.9% (37/143) に認められた。

4) A 群 *Streptococcus* spp.

CPDX および ABPC にもっとも良好な感受性を示し, ほとんどの菌株が $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布していた。次いで CCL, CPFX, OFLX の順でそれぞれの MIC のピーク値は $0.1 \mu\text{g/ml}$, $0.39 \mu\text{g/ml}$, $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 5)。

5) Other *Streptococcus* spp.

CPDX にもっとも良好な感受性を示し、次いで ABPC, CCL, CPFX, OFLX の順であった。CPDX, CPFX, OFLX に対しては A 群 *Streptococci* とほぼ同様の感受性分布を示したが、ABPC と CCL では A 群 *Streptococci* に比べ若干 MIC が高値であった (Fig. 6)。

6) *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*

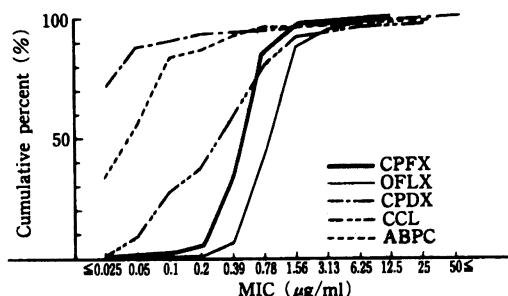
CPFX にもっとも良好な感受性を示し (MIC_{50} : $0.39 \mu\text{g/ml}$)、次いで OFLX が良好で (MIC_{50} : $0.78 \mu\text{g/ml}$)、それぞれの MIC のピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$, $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。 β -ラクタム薬 3 剤に対してはほぼ同等の感受性を示し、広い範囲に MIC が分布していた (Fig. 7)。

7) *Haemophilus influenzae*

CPFX, OFLX にもっとも良好な感受性を示し、MIC のピークは共に $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下で、 MIC_{50} はいずれも $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。次いで CPDX, ABPC, CCL の順で、それぞれの MIC のピークは $0.025 \mu\text{g/ml}$, $0.1 \mu\text{g/ml}$, $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。CCL および ABPC に MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した耐性株はそれぞれ 3.3% と 2.1% であった (Fig. 8)。また、*H. influenzae* 240 株のうち MIC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した中等度耐性株は CPFX で 0.8%, OFLX で 2.5%, CPDX で 1.7%, CCL で 33.8%, ABPC で 7.9% に認められた。

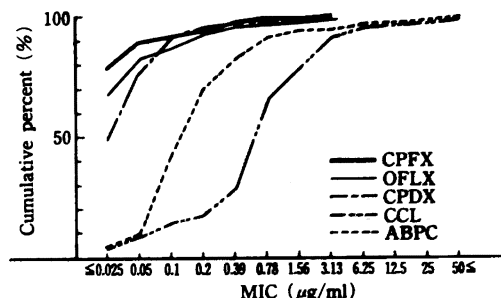
8) *Haemophilus parainfluenzae*

CPFX, CPDX がもっとも良好な抗菌力を示し、 MIC_{50} それぞれ 0.05 , $0.1 \mu\text{g/ml}$ であり、MIC のピークは共に $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。次いで OFLX,



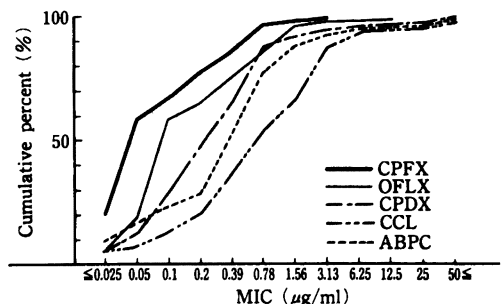
CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin,
CPDX: cefpodoxime, CCL: cefaclor, ABPC: ampicillin

Fig. 6. Distribution and cumulative curve of MICs of 5 antimicrobial agents against 319 clinical isolates of other *Streptococcus* spp.



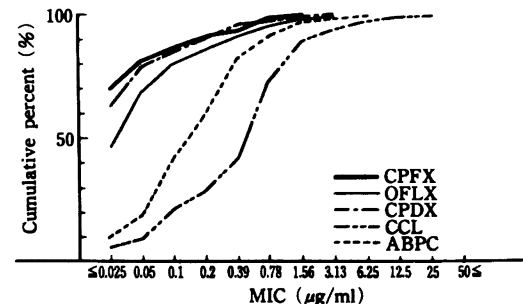
CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin,
CPDX: cefpodoxime, CCL: cefaclor, ABPC: ampicillin

Fig. 8. Distribution and cumulative curve of MICs of 5 antimicrobial agents against 240 clinical isolates of *Haemophilus influenzae*.



CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin,
CPDX: cefpodoxime, CCL: cefaclor, ABPC: ampicillin

Fig. 7. Distribution and cumulative curve of MICs of 5 antimicrobial agents against 331 clinical isolates of *Moraxella catarrhalis*.



CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin,
CPDX: cefpodoxime, CCL: cefaclor, ABPC: ampicillin

Fig. 9. Distribution and cumulative curve of MICs of 5 antimicrobial agents against 326 clinical isolates of *Haemophilus parainfluenzae*.

ABPC, CCLの順で、それぞれのMICのピークは0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下, 0.1 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 9)。

9) *Klebsiella* spp.

*K. pneumoniae*を中心とする *Klebsiella* spp. に対しては, CPFX がもっとも良好な抗菌力を示し, MIC₅₀ は0.05 $\mu\text{g/ml}$ で, MICのピークは0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。次いでOFLXとCPDXが同等の感受性で, ピークは0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。CCLのピークは0.78 $\mu\text{g/ml}$ で, MIC₅₀ は1.56 $\mu\text{g/ml}$ を示し, ニューキノロン薬やCPDXに比べ抗菌力は劣っていた。ABPCは抗菌力を示さなかった (Fig. 10)。

10) *Escherichia coli*

CPFX, OFLX, CPDX, CCL, ABPCの順に優れた感受性を示した。前3剤に対する抗菌力はそれぞれ0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下, 0.05 $\mu\text{g/ml}$, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の一峰性

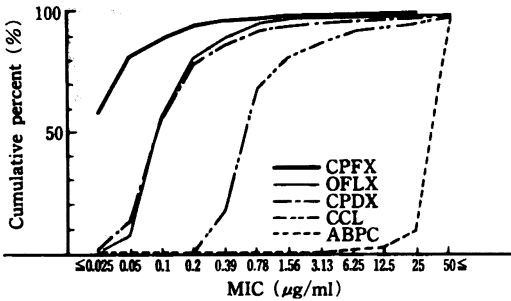
のピークを示したのに対して, CCLとABPCは二峰性のピークを示し, MICが12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示したものがそれぞれ64株 (28.3%), 81株 (35.8%) あり, 顕著な耐性化が認められた (Fig. 11)。

11) *Enterobacter* spp.

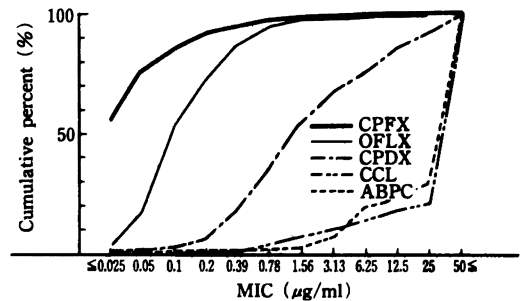
CPFX, OFLXに高い感受性を示し, それぞれのMICのピークは0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。CPDXのMICは感受性側から耐性側まで広い範囲に分布していた。CCLとABPCにはほとんど感受性を示さず80%以上の菌種がMIC 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった (Fig. 12)。

12) *Citrobacter* spp.

CPFX, OFLXが優れた抗菌力を示し, 各々のMICのピークはそれぞれ0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。CPDXのMICは感受性側から耐性側まで広い範囲に分布していた。CCLとABPCにはほとんど



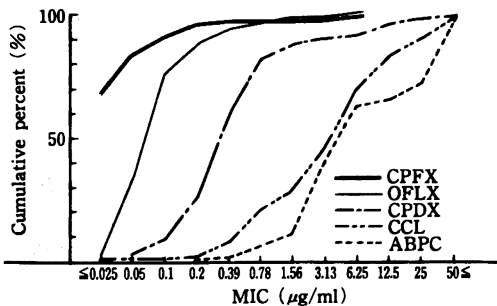
CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin,
CPDX: cefpodoxime, CCL: cefaclor, ABPC: ampicillin



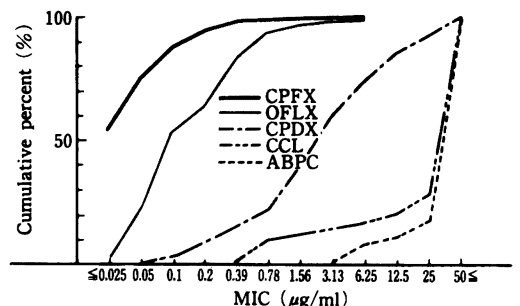
CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin,
CPDX: cefpodoxime, CCL: cefaclor, ABPC: ampicillin

Fig.10. Distribution and cumulative curve of MICs of 5 antimicrobial agents against 963 clinical isolates of *Klebsiella* spp.

Fig.12. Distribution and cumulative curve of MICs of 5 antimicrobial agents against 914 clinical isolates of *Enterobacter* spp.



CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin,
CPDX: cefpodoxime, CCL: cefaclor, ABPC: ampicillin



CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin,
CPDX: cefpodoxime, CCL: cefaclor, ABPC: ampicillin

Fig.11. Distribution and cumulative curve of MICs of 5 antimicrobial agents against 226 clinical isolates of *Escherichia coli*.

Fig.13. Distribution and cumulative curve of MICs of 5 antimicrobial agents against 156 clinical isolates of *Citrobacter* spp.

感受性を示さず80%以上の菌株がMIC 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった (Fig. 13)。

13) *Serratia* spp.

CPFX, OFLX が優れた抗菌力を示し、それぞれのMICのピークは0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下、0.1 $\mu\text{g/ml}$ で、MIC₉₀はそれぞれ0.2, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。CPDXのMICは感受性側から耐性側まで広い範囲に分布していた。CCLとABPCはほとんど抗菌力を示さなかった (Fig. 14)。

14) *Pseudomonas aeruginosa*

CPFX がもっとも良好な抗菌力を示し (MIC₉₀: 0.39 $\mu\text{g/ml}$)、次いでOFLXが良好で (MIC₉₀: 3.13 $\mu\text{g/ml}$)、それぞれのMICのピークは0.2 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。 β -ラクタム薬3剤には感受性は示さなかった (Fig. 15)。

15) Other *Pseudomonas* spp.

CPFX がもっとも良好な抗菌力を示し (MIC₉₀: 0.78 $\mu\text{g/ml}$)、次いでOFLXが良好で (MIC₉₀: 3.13 $\mu\text{g/ml}$)、それぞれのMICのピークは0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$, 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。 β -ラクタム薬3剤には感受性を示さなかった (Fig. 16)。

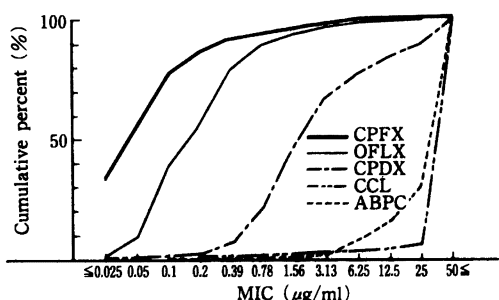
16) *Acinetobacter calcoaceticus*

CPFX, OFLX が優れた抗菌力を示し、それぞれのMICのピークは0.1 $\mu\text{g/ml}$, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ で、MIC₉₀は0.39と0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。 β -ラクタム薬3剤にはほとんど感受性を示さなかった (Fig. 17)。

2. 薬剤感受性のまとめ

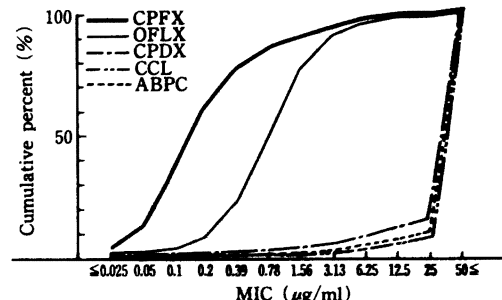
1) 5薬剤のMIC₅₀, MIC₉₀ (Fig. 18)

CPFXの各菌株に対するMIC₅₀は $\leq 0.025 \sim 0.78$ $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀でも0.05~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、抗菌力



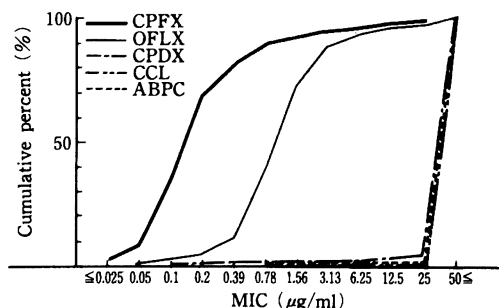
CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin,
CPDX: cefpodoxime, CCL: cefaclor, ABPC: ampicillin

Fig.14. Distribution and cumulative curve of MICs of 5 antimicrobial agents against 372 clinical isolates of *Serratia* spp.



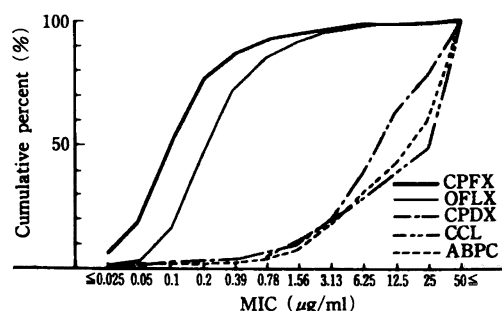
CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin,
CPDX: cefpodoxime, CCL: cefaclor, ABPC: ampicillin

Fig.16. Distribution and cumulative curve of MICs of 5 antimicrobial agents against 2,070 clinical isolates of other *Pseudomonas* spp.



CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin,
CPDX: cefpodoxime, CCL: cefaclor, ABPC: ampicillin

Fig.15. Distribution and cumulative curve of MICs of 5 antimicrobial agents against 451 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*.



CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin,
CPDX: cefpodoxime, CCL: cefaclor, ABPC: ampicillin

Fig.17. Distribution and cumulative curve of MICs of 5 antimicrobial agents against 1,231 clinical isolates of *Acinetobacter calcoaceticus*.

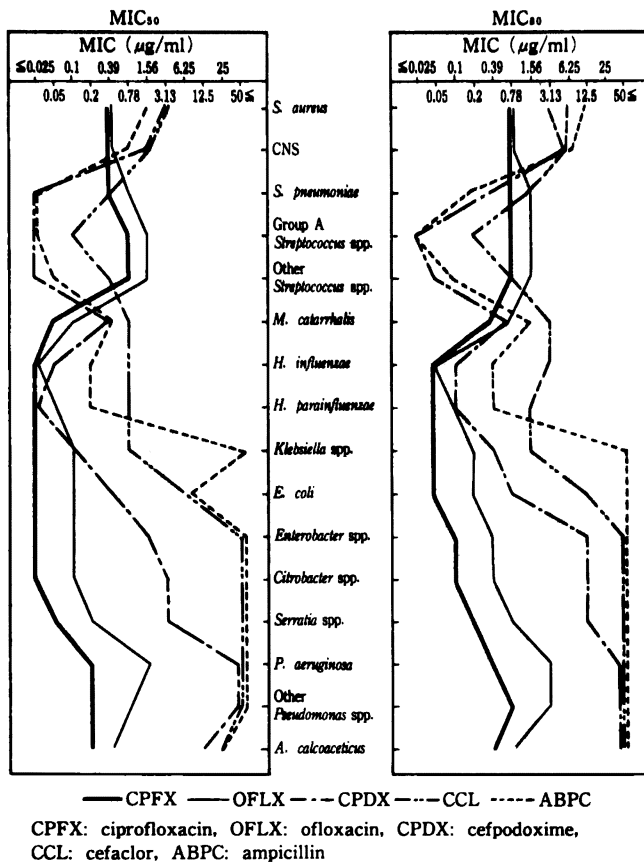


Fig.18. MIC₅₀ and MIC₉₀ of 5 antimicrobial agents against major isolates from patients with respiratory tract infections visiting primary care clinics in Japan.

を示さないと判断される菌種はMRSAを除いてはなかった。特に、グラム陰性菌には強い抗菌力を示した。OFLXは、CPFXより1~2管程度抗菌力は劣っていたもののCPFXと同様の傾向であった。 β -ラクタム薬は*S. pneumoniae*, A群 *Streptococcus* spp. に対してはニューキノロン薬に比べ強い抗菌力を示したが、他の菌種においてはニューキノロン薬より劣っていた。特に、ABPCでは*H. parainfluenzae*, *H. influenzae*を除くグラム陰性桿菌にはほとんど抗菌力を示さなかった。また、CCLは*Klebsiella* spp. や *E. coli* に対する抗菌力は不十分で、それ以外の腸内細菌科や *P. aeruginosa* をはじめとするブドウ糖非発酵菌には抗菌力を示さなかった。CPDXもほぼ同様の傾向であったが、グラム陰性菌に対してはABPC, CCLより強い抗菌力を示した (Fig. 18)。

2) 経口抗菌剤に対する耐性頻度

MICが1.56 μ g/ml以上を中等度耐性, 12.5 μ g/mlを高度耐性としてCPFX, OFLX, CPDX, CCLおよびABPCに対する各菌種の耐性化率を集計した (Fig. 19)。CPFXの耐性株, 特に高度耐性株の頻度はきわめて低率であった。OFLXの高度耐性株の頻度もCPFXと同様にきわめて低率であったが, 中等度耐性株が *Streptococcus* spp., *P. aeruginosa* ならびに *Pseudomonas* spp. で高率に認められた。CPDXでは高度耐性株がブドウ糖非発酵菌で高率に認められ, 中度耐性株は *S. aureus*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. および *Serratia* spp. で高率に認められた。CCLでは高度耐性株が *S. aureus*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. および *Serratia* spp. およびブドウ糖非発酵菌で高率に認められ, 中等度耐性株は *E. coli* で高

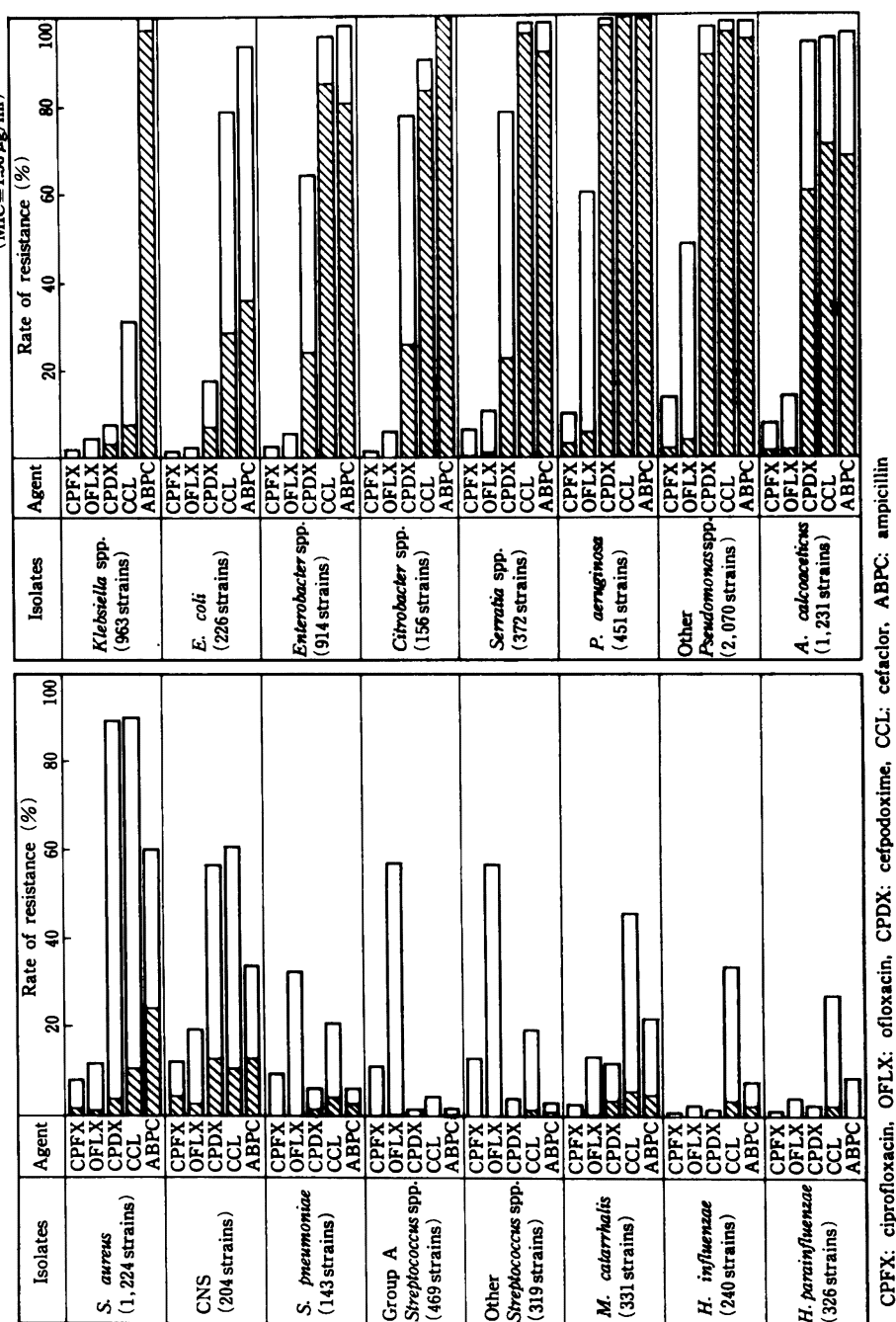


Fig. 19. Rate of resistance of 5 antimicrobial agents against major isolates from patients with respiratory tract infections visiting primary care clinics in Japan.

率に認められた。また、*H. influenzae*においても他の4剤に比べCCL耐性株が多かった。*H. parainfluenzae*, *H. influenzae*を除くグラム陰性桿菌のほとんどがABPCに対して中等度以上の耐性株であった。また、*S. aureus*でも約20%の菌株がABPC高度耐性で、50%以上が中等度耐性であった。

III. 考 察

呼吸器感染症からの分離菌の薬剤感受性についての報告¹⁾は、大学病院や大規模病院を中心とした高次医療機関からのものがほとんどであり、本邦において医療の大部分を担っている個人開業医を中心とする一次医療機関からの全国規模での報告はほとんどない。一次医療機関においても抗菌剤を投与する際の指標として主要起炎菌の薬剤感受性の動向を知ることが臨床上重要である。今回の検討で得られた成績と、近年の高次医療機関における本邦および欧米での報告と比較し考察を加えた。

今回分離された*S. aureus* 1,225株は、ニューキノロン薬のCPFX, OFLXに良好な感受性を示した。経口セフェム薬のCPDX, CCLのMICはニューキノロン薬より劣っており、ABPCのMICは広い範囲に分布していた。またMIPICのMICが6.25 µg/ml以上を示したMRSAは2.8% (19/684)に認められた。Boyce⁶⁾によると米国の高次医療機関でのMRSA分離頻度は10~50%、またVoss⁷⁾によるとドイツでのそれは10.4%と報告されている。聖マリアンナ医科大学においては喀痰から分離された*S. aureus*のうちMRSAは94% (1992年)に認められている。

今回の検討より一次医療機関におけるMRSA分離頻度は高次医療機関に比べきわめて低いことが認められた。この結果は1989年における渡辺らの報告⁵⁾の0.2%に比べ明らかに高い値であり耐性化が進行していると考えられ、今後注意が必要である。

呼吸器感染症の起炎菌として*S. pneumoniae*はもっとも重要なものの1つである。従来β-ラクタム薬耐性*S. pneumoniae*はきわめて少ないとされてきたが、近年、penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP)の出現について多くの報告がされている^{8,9)}。Peterらの報告¹⁰⁾によるとヨーロッパの病院において、1979年ではPRSPの分離頻度は6%であったのに対し、1989年には44%に増加しており、米国では1987年から1988年において4.1~5.1%分離されている。本邦においては、菅野らの報告¹¹⁾によると千葉大学では1990年から1991年にPRSPが約20%分離されている。今回の成績では、ABPCのMIC 0.1 µg/ml以上を耐性とした場合^{3,4)}、25.9% (37/143)に認められ、

渡辺らの報告⁵⁾ (24.1%: 74/306)と同様の結果であった。以上より一次医療機関におけるPRSPの分離頻度は、高次医療機関と同程度に分離され、一次医療機関においても耐性化が進んでいることが判明した。今後、PRSPの分離状況の監視が必要である。一次医療機関と高次医療機関の比較におけるMRSAとPRSPの分離率の違いについて、MRSAでは入院中のcompromised hostから多く分離されることが報告されており、そのような症例がほとんど見られない一次医療機関においては高次医療機関に比べMRSAの分離率が低率になるものと考えられる。一方、*S. pneumoniae*は入院・外来、患者の抵抗性にかかわらず呼吸器感染症の起炎菌となり、*S. pneumoniae*の分離背景が一次医療機関と高次医療機関で大きな違いがないことから、PRSPの分離率も近似しているものと考えられる。

さらに呼吸器感染症の主要起炎菌である*H. influenzae*についてみると、ABPCのMICが1.56 µg/ml以上を示した株は7.9%に認められ、β-ラクタマーゼ産生株が10%程度存在することが示唆された。高次医療機関では約20%¹²⁾にABPC耐性*H. influenzae*が分離され、そのほとんどがβ-ラクタマーゼ産生株である。渡辺らの報告によると一次医療機関においてもABPC耐性*H. influenzae*は14.9%に認められたと報告している。今回の我々の検討では高次医療機関よりは少ないもののABPC耐性*H. influenzae*が存在することが認められた。

その他、一次医療機関を受診する呼吸器感染症患者において分離率の高い菌種としてA群β-*Streptococcus*および*M. catarrhalis*があげられるが、この両菌種とも高次医療機関における報告^{12,13)}と比べ、感受性に大きな違いはなかった。これはさきに述べたPRSPの場合と同様の理由と考えられる。また、A群溶連菌においても低頻度ではあるがペニシリン低感受性株が認められた。PRSP同様今後十分な監視が必要と思われた。

以上、一次医療機関における呼吸器感染症患者由来の分離菌に対する薬剤感受性の検討成績より、一次医療機関においては高次医療機関に比べ、MRSAの分離頻度はきわめて低いものの、ペニシリン耐性肺炎球菌は同程度に分離され、またペニシリン耐性インフルエンザ菌は少数ながら認められた。A群溶連菌やプランハメラの感受性は高次医療機関とほぼ同様であった。一次医療機関での呼吸器感染症患者由来の分離菌や薬剤感受性の推移を経時的に調査することは、臨床の場で適切な抗菌薬を選択する際重要な指標となるこ

とから、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

本論文の要旨は、第18回国際化学療法学会（1993年6月）にて発表した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に検体を提供頂きました全国1,165施設の一次医療機関の先生方および本研究に協力いただいたバイエル薬品㈱に深謝致します。

文 献

- 1) 原 耕平: 抗生物質の選び方と使い方 (原 耕平編)。p.1~19, 南江堂, 東京, 1993
- 2) 抗菌薬感受性測定検討委員会: 微量液体希釈によるMIC測定法 (微量液体希釈法) —日本化学療法学会—。Chemotherapy 38: 103~105, 1990
- 3) 有益 修, 目黒英典, 白石裕昭, 菅又久美子, 比留間藤昭, 阿部敏明: β -ラクタム剤が無効であった肺炎球菌髄膜炎の1例。感染症誌 62: 682~683, 1988
- 4) 佐藤幸一郎, 実村 信: 小児におけるPenicillin低感受性 *S. pneumoniae* 感染症の経験。感染症誌 63: 189~194, 1989
- 5) 渡辺 彰, 他: 一次医療における呼吸器感染症の研究 (IV) —個人開業医21機関において分離された呼吸器由来病原細菌1,448株の薬剤感受性—。感染症誌 64: 1220~1231, 1989
- 6) Boyce J M: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and long-term care facilities: microbiology, epidemiology, and preventive measure. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 13: 725~737, 1992
- 7) Voss A, Machka K, Lenz W, Milatovic D: Incidence, frequency resistance characteristics of methicillin-oxacillin resistant *Staphylococcus aureus* strains in Germany. Dtach. med. Wachr. 117: 1907~1912, 1992
- 8) 小栗豊子: 肺炎球菌の臨床細菌学的研究。臨床材料からの検出状況, 菌型分布, 薬剤感受性の推移, 特に β -ラクタム剤耐性菌について。Jap. J. Antibiotics 39: 783~806, 1986
- 9) 小栗豊子, 三澤成毅, 矢島英代: 肺炎球菌の薬剤感受性の動向—経口抗菌剤を中心に—。第41回日本化学療法学会総会発表, [Abstract No. 063], 1993
- 10) Peter C Appelbalm: Antimicrobial Resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An overview. Clinical Infectious Disease. 15: 77~83, 1992
- 11) Kanno H, Takahashi K: Susceptibility of penicillin sensitive and moderately resistant *Streptococcus pneumoniae* against other β -lactam antibiotics [abstract no. 694]: Program and abstracts of the 17th International Congress of Chemotherapy, 1991, Berlin
- 12) 池本秀雄, 他 (31施設): 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (1988年)。Jap. J. Antibiotics 44: 777~798, 1991
- 13) 山 博, 他 (6施設): 大阪府内6病院における臨床分離菌の経口抗菌薬に対する感受性。ニューキノロンを中心として。Jap. J. Antibiotics 44: 926~940, 1991

Antibiotic sensitivity of clinical Isolates from patients with respiratory tract infections visiting primary care clinics in Japan

—Study of isolates collected from 13,255 patients visiting 1,165 primary care clinics in Japan—

Jingoro Shimada

Department of Microbiology and Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan

Satoshi Nakashio

Department of Internal Medicine and Laboratory Medicine, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine

The minimum inhibitory concentration (MIC) of ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX), cefpodoxime (CPDX), cefaclor (CCL), ampicillin (ABPC) and oxacillin (MIPIC) for a total of 9,639 isolates from throat swabs and sputum of 13,225 patients with respiratory tract infections, who visited 1,165 primary care clinics in Japan in November and December 1992 and in February and March 1993 were determined. MIC was measured according to the broth microdilution method described by the Japan Society of Chemotherapy. The following results were obtained.

1. Group A *Streptococcus* spp. and *Streptococcus pneumoniae* were the most sensitive to ABPC and CPDX and *Staphylococcus aureus* and gram-negative rods were the most sensitive to new quinolones (NQs).

2. Isolates other than *Streptococcus* spp. had a low level of resistance ($\text{MIC} \geq 1.56 \mu\text{g/ml}$) to NQs.

3. Nineteen of 684 *S. aureus* strains were methicillin-resistant *S. aureus* strains (2.8%) (MRSA: $\text{MIC of MIPIC} \geq 6.25 \mu\text{g/ml}$).

4. Penicillin-insensitive *S. pneumoniae* ($\text{MIC of ABPC} \geq 0.1 \mu\text{g/ml}$) was isolated from 25.9% (37/143).

5. Penicillin-resistant *Haemophilus influenzae* ($\text{MIC of ABPC} \geq 1.56 \mu\text{g/ml}$) was isolated from 7.9% (19/240).

6. The incidence of MRSA in primary care clinics was only 2.8% (19/684), much lower than in intensive care units. On the other hand, the incidence of penicillin-insensitive *S. pneumoniae* in primary care clinics was similar to that in intensive care clinics and penicillin-resistant *S. pneumoniae* strains have been increasing. Though the incidence of penicillin-resistant *H. influenzae* in primary care clinics (7.9%) was a little lower than in intensive care units, it was suggested that β -lactamase-producing *H. influenzae* were isolated also from primary care clinics.