

## 臨床材料から分離した肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) に対する 経口 $\beta$ -ラクタム系薬の抗菌力について

小栗 豊子<sup>1)</sup>・三澤 成毅<sup>1)</sup>・猪狩 淳<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>順天堂大学医学部附属病院臨床検査部\*

<sup>2)</sup>順天堂大学医学部臨床病理学教室

(平成 6 年 3 月 31 日受付・平成 7 年 3 月 22 日受理)

1992 年、1993 年の 2 年間に、各種臨床材料より分離した肺炎球菌 301 株を用いて、経口セフェム系薬を主とする 11 種の経口抗菌薬の抗菌力を、微量液体希釈法により測定した。使用薬剤は benzylpenicillin (PCG), ampicillin (ABPC), cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), cefotiam (CTM), cefdinir (CFDN), cefpodoxime (CPDX), cefditoren (CDTR), cefcamate (CCMT), erythromycin (EM), ofloxacin (OFLX) である。感性、耐性のブレイクポイントは NCCLS のものを用いた。301 株中、8 株 (2.7%) はペニシリン耐性株 (PCG の MIC:  $\geq 2 \mu\text{g}/\text{ml}$ )、83 株 (27.6%) は中等度耐性株 (PCG の MIC:  $0.125 \sim 1 \mu\text{g}/\text{ml}$ )、210 株は感性株 (PCG の MIC:  $\leq 0.063 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) であった。ペニシリン感性株と耐性株 (中等度耐性株を含む) の MIC<sub>50</sub> (単位は  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) は PCG ( $\leq 0.063, 1$ )、ABPC ( $\leq 0.063, 2$ )、CCL (1, 128)、CFIX (2, 16)、CTM (0.125, 2)、CFDN (0.25, 4)、CPDX (0.125, 2)、CDTR (0.125, 0.5)、CCMT (0.125, 0.5)、EM ( $> 128, > 128$ )、OFLX (2, 2) であった。経口セフェム系薬 7 剤では CCMT、CDTR の抗菌力がもっとも優れていた (MIC は  $\leq 4 \mu\text{g}/\text{ml}$ )。CCL においては 301 株中 80.7% が感性 (MIC:  $\leq 8 \mu\text{g}/\text{ml}$ )、2% が中等度耐性 (MIC: 16  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )、17.3% が耐性 ( $\geq 32 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) と判定された。ペニシリン耐性株は他の経口セフェム系薬にも耐性傾向を示したが、中等度耐性株は 40% ないしそれ以上が経口セフェム系薬に感性であると考えられた。EM 耐性株 ( $\geq 1 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) はペニシリン感性株で 33%、ペニシリン耐性株 (中等度耐性株を含む) で 67% に認められた。OFLX 耐性株 (MIC は  $\geq 4 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) はペニシリン感性株で 6%，耐性株 (中等度耐性株を含む) で 9% に認められた。すべての分離株 (301 株) の血清型は 23 種の型に分布しており、19 群、23 群、6 群、14 型はペニシリン耐性株 (中等度耐性株を含む) が多く認められた。

**Key words:** 肺炎球菌、ペニシリン耐性肺炎球菌、血清型、経口セフェム系薬、微量液体希釈法

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) はヒトの上気道に常在するかたわら、呼吸器感染症や化膿性髄膜炎などの起炎菌としても重要である。肺炎球菌感染症の治療には、 $\beta$ -ラクタム系薬がもっとも広く用いられているが、近年、ペニシリン耐性肺炎球菌 (Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*) が増加し<sup>1)</sup>、治療薬剤の選択に一層の慎重さが要求されるようになった。

一方、近年、広い抗菌スペクトルを有し、かつ、抗菌力の強い経口セフェム系薬が次々に開発され、治療に用いられている。これらの経口セフェム系薬のペニシリン耐性肺炎球菌に対する抗菌力は、薬剤間でかなり異なっていることが予想される。そこで、臨床材料由来肺炎球菌を用いて、経口  $\beta$ -ラクタム系薬の抗菌力を検討した。

### I. 材料および方法

#### 1. 使用菌株

使用菌株は 1992 年 1 月より 1993 年 3 月までに、当臨床検査部、微生物検査室で分離された肺炎球菌 301 株を用いた。由来材料と菌株数は次のとおりである。喀痰

(213 株)、咽頭粘液 (57 株)、鼻漏 (19 株)、耳漏 (4 株)、眼脂 (4 株)、それに血液、胸水、上頸洞膿、パルトリリン腺炎の膿それぞれ 1 株である。なお、同一患者、同一材料からの重複分離は 1 株のみ集計に加えた。菌株の同定は形態 (グラム陽性、双球菌)、集落性状 (血液寒天培地で  $\alpha$  溶血のある中心部の凹んだ集落、またはムコイド集落)、オプトヒンディスク (BBL) 感受性、胆汁溶解試験により行った。血清型別は Diagnostic pneumococcal anti-sera (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark) を用い、莢膜膨化試験により行った<sup>2)</sup>。

#### 2. 薬剤感受性測定法

最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は微量液体希釈法 (日本化学会標準法) に準じて行った<sup>3)</sup>。すなわち、薬剤含有培地は 2 価イオン調整 Mueller-Hinton broth (Difco) にウマ溶血血液を 2%，酵母エキスを 0.5%， $\beta$ -nicotinamide adenine dinucleotide ( $\beta$ -NAD) を 15  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に添加したものを用い、MIC 2000 システ

ムにより、マイクロトレイに  $100\text{ }\mu\text{l}$  づつ分注した。接種菌液の調整は血液寒天培地に 1 夜培養した菌苔をかきとり、4 ml の Mueller-Hinton broth に McFarland No. 1 の濁度に浮遊させ、これを同じ broth 36 ml で 10 倍希釈し、MIC 2000 システムの接種器にて接種した。培養は好気条件下で、37°C、24 時間行い、MIC の判定は肉眼で行った。

### 3. 使用薬剤

経口セフェム系薬については cefaclor (CCL, 塩野義製薬), cefixime (CFIX, 藤沢薬品), cefdinir (CFDN, 藤沢薬品) の 3 剤と、プロドラッグ型の薬剤、cefpodoxime proxetil (CPDX-PR), cefotiam hexetil (CTM-HE), cefcamate pivoxil (CCMT-PI), cefditoren pivoxil (CDTR-PI) の活性本体である cefpodoxime (CPDX, 三共), cefotiam (CTM, 武田薬品), cefcamate (CCMT, 塩野義製薬), cefditoren (CDTR, 明治製薬) の 4 剤を用いた。このほか、ペニシリン耐性株と感性株に分けるため、benzylpenicillin (PCG, 万有製薬) を、また、セフェム系薬ではないが、経口抗菌薬の代表として ampicillin (ABPC, 武田薬品), erythromycin (EM, 塩野義製薬), ofloxacin (OFLX, 第一製薬) を加えた。これらの薬剤はいずれも力価が明らかにされている原末を用いた。

各薬剤の MIC ブレイクポイントについては、NCCLS (National committee for clinical laboratory standards) 基準を参照した<sup>4)</sup>。すなわち、ペニシリン感性度を以下の 3 段階に区分した。PCG の MIC が  $\leq 0.063\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$  の株をペニシリン感性肺炎球菌 (PSSP),  $0.125\text{--}1\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$  の株をペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP),  $\geq 2\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$  の株をペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) とした。

### 4. 呼吸器感染症における抗菌薬ブレイクポイントからみた感性率

1993 年、日本化学会抗生物質感受性測定法検討委員会は、呼吸器感染症における抗菌薬ブレイクポイントを設定した<sup>5)</sup>。それによると、今回検討に用いた経口

セフェム系薬の 7 剤は、肺炎の場合、CTM-HE が  $0.5\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ 、その他の 6 剤はいずれも  $1\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ 、OFLX は  $2\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$  である。EM については斎藤らおよび Smith ら<sup>6,7)</sup>の報告をもとに計算し、 $0.5\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$  とした。そこで、これらの濃度でどの程度の株の発育阻止が可能であるかを検討した。

## II. 結 果

### 1. ペニシリン感性肺炎球菌とペニシリン耐性肺炎球菌の頻度

301 株中 PSSP は 210 株 (69.8%), PISP は 83 株 (27.6%), PRSP は 8 株 (2.7%) であった。すなわち、301 株中、PISP と PRSP を合わせた 91 株 (30.2%) を広い意味でのペニシリン耐性株と判定した。

### 2. 経口セフェム系薬の抗菌力

#### 1) PSSP

PSSP 210 株に対する経口抗菌薬の MIC を Table 1 に示した。

PCG と ABPC の MIC は、ABPC の方が 1 管高い値であった 6 株を除き一致しており、MIC<sub>50</sub> は  $\leq 0.063\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$  と使用薬剤の中ではもっとも小さい値であり、優れていた。経口セフェム系薬 7 剤においては CDTR, CCMT, CFDN の 3 剤が  $\leq 0.25\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$  で全菌株の発育を阻止し、もっとも強い抗菌力を示した。次いで CPDX, CTM が優れており、 $1\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$  ですべての株の発育が阻止された。これらの薬剤の MIC<sub>50</sub> 値は  $0.125\text{--}0.25\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$  と大差は認められなかった。これに対し CCL と CFIX の MIC は、より耐性側に分布し、MIC<sub>50</sub> 値も  $1\text{--}2\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$  と大きい値であった。

EM では 174 株中 117 株 (67%) が、OFLX では 163 株 (94%) が感性 (NCCLS 基準) と判定された。なお、OFLX では NCCLS 基準では  $\leq 2\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$  が感性とされているが、138 株 (79%) は、感性の上限値に集中していた。

#### 2) PISP, PRSP

PISP および PRSP を合わせた 91 株に対する経口抗菌薬の MIC を Table 2 に示した。

Table 1. Sensitivity distribution of penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*

Antimicrobial agent	Number of strains	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )										MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		
		$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>128		
Benzylpenicillin	210	210												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
Ampicillin	210	204	6											$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
Cefaclor	210	4	7	53	107	33	6							0.5	1
Cefixime	210	13	98	35	16	24	18	6						0.125	2
Cefotiam	210	147	55	3	4	1								$\leq 0.063$	0.125
Cefdinir	210	163	24	23										$\leq 0.063$	0.25
Cefpodoxime	210	164	40	3	3									$\leq 0.063$	0.125
Cefditoren	210	182	27	1										$\leq 0.063$	0.125
Cefcamate	210	181	23	6										$\leq 0.063$	0.125
Erythromycin	174	117				4	19	1	1	2		30	$\leq 0.063$	$>128$	
Oflloxacin	174				1	24	138	9	1	1			2	2	2

Table 2. Sensitivity distribution of penicillin-intermediate and -resistant *Streptococcus pneumoniae*

Antimicrobial agent	Number of strains	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )												$\text{MIC}_{50}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$\text{MIC}_{90}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
		$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128		
Benzylpenicillin	91	13	15	15	40	7	1							1	1
Ampicillin	91	3	2	16	15	17	35	3						1	2
Cefaclor	91		1	1	6	8	6	11	6	22	15	13	2	32	128
Cefixime	91				12	7	10	23	35	4				8	16
Cefotiam	91		13	7	8	19	44							1	2
Cefdinir	91		5	6	8	12		28	25	7				2	4
Cefpodoxime	91		4	13	2	7	30	33	2					1	2
Cefditoren	91		10	16	17	40	6	1	1					0.5	0.5
Cefcarmate	91		12	7	12	52	7	1						0.5	0.5
Erythromycin	67	22				1	8	16	2			1	17	4	>128
Oflloxacin	67				1	9	51	4		1	1			2	2

PCG の MIC 分布のピークは  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  に、 ABPC では  $2 \mu\text{g}/\text{ml}$  の部分に認められた。

PCG と ABPC の MIC 分布域はほぼ一致していたが、 ABPC では  $\leq 0.063 \mu\text{g}/\text{ml}$  の株が 3 株認められた。また、 PCG の MIC が  $\geq 2 \mu\text{g}/\text{ml}$  の株は 8 株であったが、 ABPC のこの濃度では 38 株認められ、 両薬剤の MIC に相違がみられた。  $\text{MIC}_{50}$  値は PCG が  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 ABPC が  $2 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり、 PCG のこの値は NCCLS 基準では「中間」、 すなわち、 PISP の範疇に入る値であった。

経口セフェム系薬 7 剤では、 MIC 分布の傾向はさきに述べた PSSP の場合と同様であった。 すなわち、 CCMT と CDTR の抗菌力がもっとも優れ、 CTM, CPDX, CFDN がこれらに続いていたのに対し、 CFIX と CCL の MIC は、 より耐性側に分布していた。  $\text{MIC}_{50}$  値は CDTR と CCMT は  $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 CPDX, CTM, CFDN では  $2 \sim 4 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 CFIX と CCL ではそれぞれ  $16, 128 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。 これらの 7 剤中、 CFDN の MIC 分布は  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  の MIC の株はまったく認められず、 この部分は感性株と耐性株を分けるブレイクポイントと考えられた。

EM は 67 株中 22 株 (33%) が、 OFLX は 61 株 (91%) が感性であると考えられた。

### 3) PCG と他 $\beta$ -ラクタム系薬との MIC の相関

今回使用した  $\beta$ -ラクタム系薬 9 剤のうちで、 NCCLS により、 肺炎球菌のための MIC ブレイクポイントが決定されているのは、 PCG と CCL の 2 剤のみである。 なお、 さきの MIC 分布の成績から、 CFDN においては、 感性株と耐性株の分布に明瞭な境界があり、 この点が MIC 分布からみたブレイクポイントと考えられた。 また、 ABPC は PCG と同系統の薬剤であり、 肺炎球菌に対する抗菌力もほぼ同等であることから、 ペニシリン耐性株 (PISP および PRSP) のスクリーニングに ABPC を用いることが可能であるか否かが問題となる。 これらの理由から、 PCG, CCL の MIC を X 軸に他の薬剤を Y 軸に取り、 MIC の相関を検討した。

PCG と ABPC との相関は Fig.1 に示したが、 両薬剤

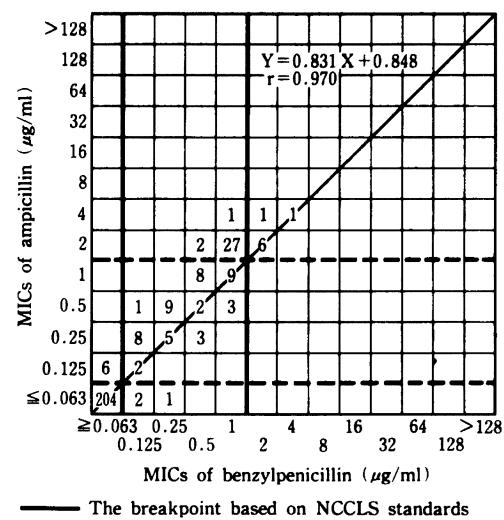
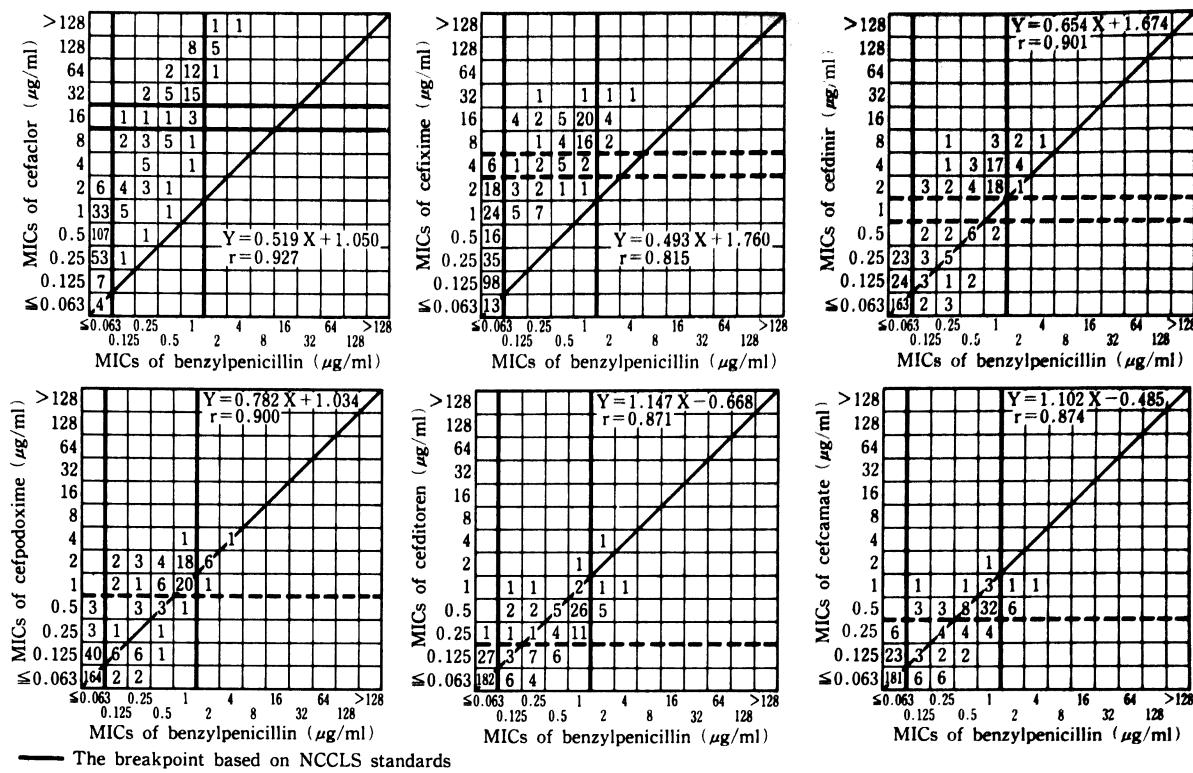


Fig.1. Correlation of MICs of bezylpenicillin and ampicillin for *Streptococcus pneumoniae*.

の MIC が等しかったものが 229 株、 ABPC の方が大きい値であったものが 63 株、 小さい値であったものが 9 株認められた。 ABPC の MIC 分布に PCG のブレイクポイントを用い、 PSSP, PISP, PRSP の頻度をみると、 それぞれ 68.8%, 18.6%, 12.6% となる。 この成績を PCG を用いた場合と比較すると、 PSSP の頻度はほぼ一致したが、 PISP, PRSP ではかなり異なる値であった。 これらの成績から、 ABPC をペニシリン耐性株 (PISP および PRSP) のスクリーニングに用いることは、 おおむね不可能ではないが、 国際的に PCG の MIC が用いられていることから、 使用は避けるべきであると考えた。

PCG と経口セフェム系薬との相関を Fig.2 に示した。 PCG と CCL との相関では PSSP は CCL 感性株に、 PRSP は CCL 耐性株に判定された。 PISP 83 株では 33 株 (39.8%) が CCL 感性株に、 44 株 (53%) は耐性株に判定された。 PCG と CFDN との相関においても PSSP は CFDN 感性株に、 PRSP は耐性株に判定され、 PISP は 31 株 (37.3%) が CFDN 感性株に、 52 株 (62.7)



— The breakpoint based on NCCLS standards

Fig. 2. Correlation of MICs of benzylpenicillin and cefaclor, cefixime, cefdinir, cefpodoxime, cefditoren and cefcamate for *Streptococcus pneumoniae*.

%) が耐性株に判定された。

PISP の多くは PCG の MIC 値が 1 μg/ml の部分に認められ、これらは CCL の MIC が 16~128 μg/ml に多くの株が分布した。すなわち、PCG の MIC 値が 1 μg/ml の株は、CCL に耐性であると考えられた。そこで、PCG, 1 μg/ml の株が、経口セフェム系薬のどの MIC 値に分布するかを検討した。その結果、PCG, 1 μg/ml の株は、CFIX では 8~16 μg/ml に、CFDN では 2~8 μg/ml に、CPDX では 1~2 μg/ml に、CCMT では 0.5~1 μg/ml に、CDTR では 0.25~1 μg/ml の部分に多くの株が分布していた。このように、PISP の多くは CDTR, CCMT では ≤0.5 μg/ml といった低い濃度で発育が阻止されており、CPDX においてもかなり低い濃度で発育が阻止された。一方、CFDN と CFIX ではかなり高い濃度であった。このことは、PISP が CDTR-PI, CCMT-PI, CPDX-PR で治療できる可能性を示唆するものと考えられる。

#### 4) CCL と経口セフェム系薬との MIC の相関

さきの PCG と CCL, CFDN との相関において、PISP は CCL, CFDN に対し、感性株と耐性株とに分かれることが判明した。そこで NCCLS のブレイクポイントが設定されている CCL の MIC を X 軸に、他の経口セフェム系薬の MIC を Y 軸に取り、これらの相関図から CCL 感性株、耐性株が、他のセフェム系薬に対し、どの程度の MIC 値を示すかを検討した

(Fig.3)。

CCL 感性株は CFIX では ≤2 μg/ml に、CTM, CFDN, CPDX では ≤0.5 μg/ml に、CCMT では ≤0.25 μg/ml に、CDTR では ≤0.125 μg/ml に、それ主として分布した。CCL 耐性株は CFIX では 8~32 μg/ml に、CFDN では 2~8 μg/ml に、CTM, CPDX では 1~2 μg/ml に、CCMT は 0.5~1 μg/ml に、CDTR では 0.25~1 μg/ml に、それぞれ主として分布した。なお、CFIX と CFDN においては、感性と耐性に中間 (intermediate) を設けることが可能であったが、CTM と CPDX では中間を設けない方が識別が容易であった。すなわち、CFIX, CFDN, CTM, CPDX の 4 剤についてはこれらの点が MIC 分布からみた感性株と、耐性株に分けるブレイクポイントと考えられた。このように CCMT, CDTR では CCL 耐性株のほとんどが 1 μg/ml 以下の低い濃度で発育を阻止され、CTM, CPDX においても、かなり低い濃度で発育が阻止された。このことは CCL 耐性株でも CCMT-PI や CDTR-PI により治療できる可能性を示唆するものと考えられる。また、CDTR と CCMT では、これらの薬剤の感性株と耐性株の MIC 分布が、非常に近い部分に認められたことから、CCL の MIC を考慮しつつ、これらを 2 分することには多少無理があると考えられた。

#### 5) 呼吸器感染症における抗菌薬ブレイクポイントからみた感性率

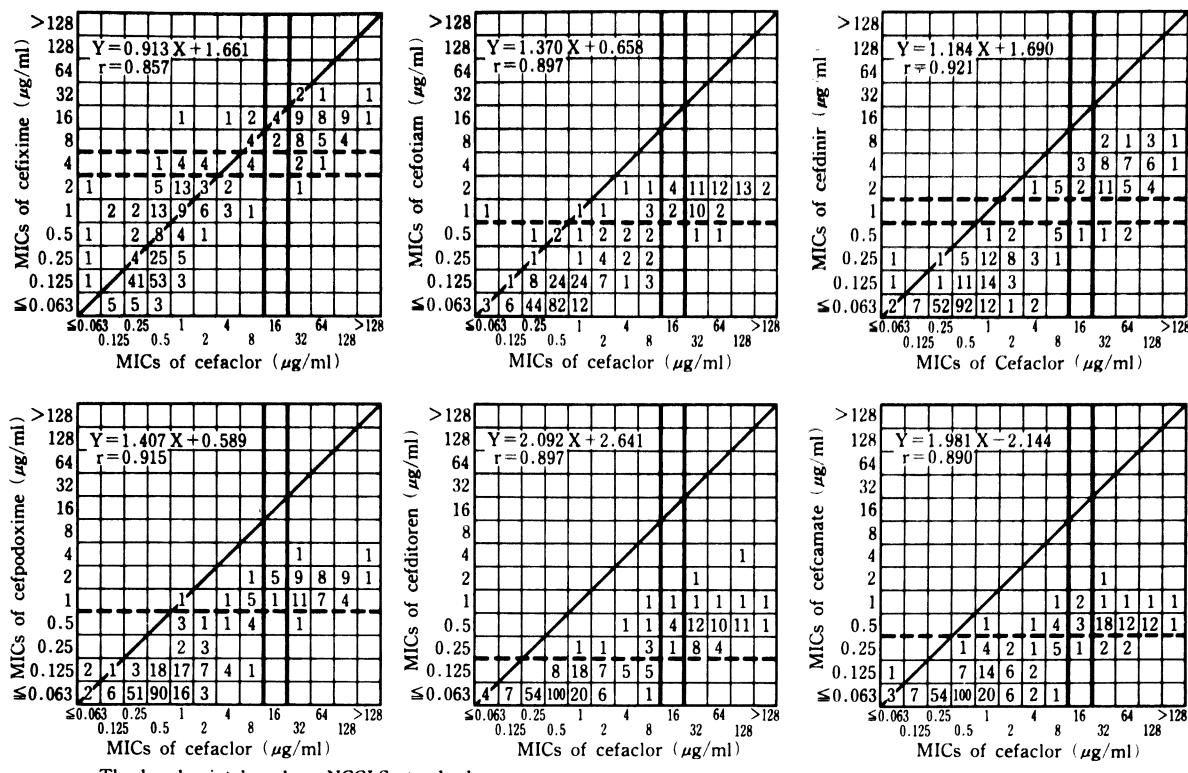


Fig. 3. Correlation of MICs of cefaclor and cefixime, cefotiam, cefdinir, cefpodoxime, cefditoren and cefcamate for *Streptococcus pneumoniae*.

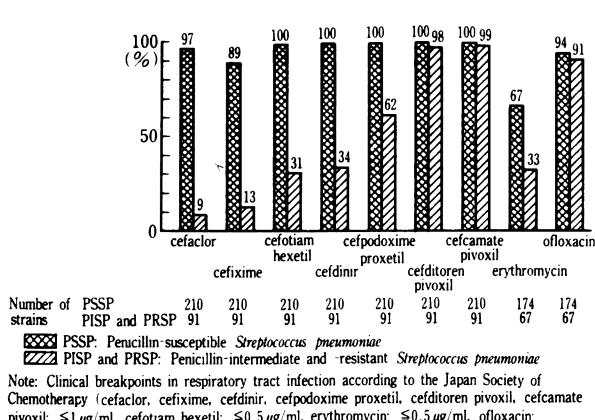


Fig. 4. Percentage of inhibition at clinical breakpoints for oral cephalosporins.

肺炎球菌をペニシリン感性株 (PSSP) と耐性株 (PISP および PRSP) の2群に分け、呼吸器感染症における抗菌薬ブレイクポイントからみた感性率を検討した (Fig.4)。

PSSP は CFIX を除き、97~100%の株が各経口セフェム系薬のブレイクポイントの濃度で発育が阻止されており、CFIX でも 89%の株の発育が阻止された。一方、ペニシリン耐性株 (PISP および PRSP) では CCMT-PI, CDTR-PI でそれぞれ 99, 98%の株の発育を阻止したが、他の薬剤では CPDX-PR (62%), CFDN

(34%), CTM-HE (31%), CFIX (13%), CCL (9%) の順に発育阻止率が低下した。EM の発育阻止率は、PSSP が 67%，ペニシリン耐性株 (PISP および PRSP) は 33%と、後者の方がかなり低い傾向が認められたが、OFLX では PSSP とペニシリン耐性株 (PISP および PRSP) との差は小さく 91~94%がさきのブレイクポイントの濃度で発育が阻止された。

### 3. 肺炎球菌の $\beta$ -ラクタム系薬耐性株の菌型分布

肺炎球菌の菌型を PSSP, ペニシリン耐性株 (PISP および PRSP), および CCL 耐性株 (中間の株も含む。MIC:  $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ ) についてみると、Fig.5 のとおりである。PSSP 210 株の菌型は、23 種にわたり分布していた。もっとも優位な菌型は 19 種であり、22.4%，次いで 3 型が 10.5%，6 型が 10%，以下 15 型、9 型、14 型、35 型、その他と続いていた。これに対しペニシリソル耐性株 (PISP および PRSP) 91 株の菌型は特定の菌型に集中しており、19 型が 40.6%ともっと多く、次いで 23 型が 25.3%，6 型が 12.1%，14 型が 4.4%，8 型が 2.2%，このほか、型別不能株が 14.3%に認められた。CCL 耐性株は 58 株あり、19 型が 51.7%と半数をわずかに越え、23 型が 32.8%，6 型が 13.8%，型別不能株 1.7%であった。すなわち、ペニシリソル耐性株および CCL 耐性株の菌型はほぼ共通していた。

### III. 考 察

肺炎球菌の薬剤感受性測定法や、ペニシリソル感性株、

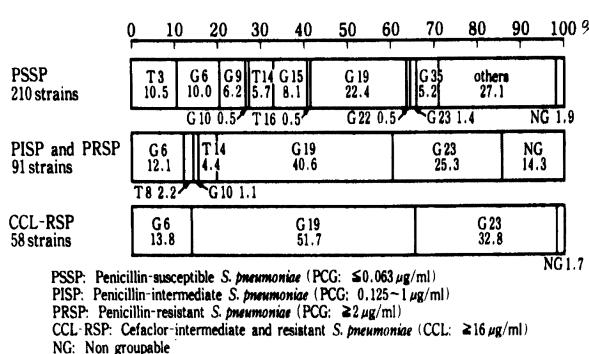


Fig.5. Distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotype.

耐性株の判定基準については、NCCLS 標準法<sup>4)</sup>が国際的レベルで用いられている。我が国では日本化学会標準法が用いられているが、微量液体希釈法については、NCCLS 標準法に非常に近い方法である。薬剤含有培地は、NCCLS 法は *Haemophilus* 属と肺炎球菌とでは Mueller-Hinton broth への添加物が異なるが、日本化学会標準法は両者の細菌を測定できる培地を 1 本化した。この際、添加する溶血血液の作製法が悪いと、培地に混濁が生ずるため、微量液体希釈法では判定ができなくなるが、我々はサポニンを用いて血液を溶血させ、これを培地に添加することにより、透明度の高い培地を作製している<sup>8)</sup>。

ペニシリン耐性肺炎球菌の耐性機構はペニシリン結合蛋白 (PPB) の  $\beta$ -ラクタム系薬に対する親和性の変化に起因しており、これは PPB を支配する遺伝子の変化によることが明らかにされている<sup>9~11)</sup>。臨床分離肺炎球菌を用いて  $\beta$ -ラクタム系薬耐性を支配する遺伝子を検出することは、技術的に可能であるが、操作が煩雑であり、日常検査に用いるのは困難であることから、もっぱら、NCCLS 文書にもとづいた PCG の MIC<sup>4)</sup> または oxacillin (MPIPC, 1  $\mu\text{g}$  含有) ディスク感受性<sup>12)</sup> により、スクリーニングする方法が、国際的に行われている。この NCCLS 基準では、肺炎球菌の治療に推奨される薬剤が規定されており、その MIC の解釈の基準 (感性、中間、耐性) が設定されている。この解釈の基準を用いる場合は 2 倍イオン調整 Mueller-Hinton broth に 2~5% の溶血液を加えたものを使用し、微量液体希釈法により測定された場合に適応できるとしている。今回使用した日本化学会標準法が推奨している栄養要求の厳しい菌種に用いる培地は、NCCLS の培地成分のほかに、酵母エキスと NAD を含む。我々は肺炎球菌の管理用菌株 (*Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619) を用い、精度管理を行っているが、今回使用した PCG, CCL, CPDX, EM, OFLX については、決められた管理限界値の中に入っていた。このことから、今回の成績は NCCLS の MIC の解釈の基準が適用できることと判断した。

肺炎球菌は化膿性髄膜炎や敗血症など重篤な全身感染症の起炎菌となる。当院における血液からの肺炎球菌の分離頻度を 1961 年より 1991 年までの統計でみると、0~1.4% であり、髄液からの分離頻度は 1961 年より 1964 年までが 7.4% と最高であったが、1978 年以後は 0~3.3% と減少傾向を認めている<sup>13)</sup>。一方、外来患者の呼吸器感染症や耳鼻咽喉科領域の感染症では、肺炎球菌の検出頻度が依然として高く、ペニシリン耐性肺炎球菌の急増は、これに拍車をかけたものと考えられる。ペニシリン耐性肺炎球菌はペニシリンのみならず、広範囲の  $\beta$ -ラクタム系薬に抵抗性を示す株が多いことから<sup>14~16)</sup>、治療薬剤が大きく制限されることになる。外来で肺炎球菌感染症の治療薬として用いられる経口  $\beta$ -ラクタム系薬は、今回の検討成績から、PSSP に対しては強い抗菌力を示したが、PRSP では特に経口セフェム系薬に対する感受性は一様ではないことが示された。

耐性、感性のブレイクポイントについては、生物学的な耐性機構の有無により設定する場合と、薬剤の体内動態や臨床効果などを考慮して行う場合とでは、両者の値が必ずしも一致するとは限らない。NCCLS の抗菌薬ブレイクポイントは、臨床効果の予測に役立つように設定されている。これによれば肺炎球菌の PCG における MIC 解釈が、Intermediate (中間、中等度耐性) の株は髄膜炎の場合には臨床効果が期待できないが、他の感染症では臨床効果の認められる場合があるとしている。すなわち、髄膜炎と他の感染症とでは MIC の解釈を変えて考えなければならない。この例にみるように、臨床効果によく奏効するブレイクポイントの設定は、感染部位をも考慮にいれるなど、複雑、かつ難しい問題がある。

CCL の NCCLS により設定されている MIC ブレイクポイントは Fig.2 に示したが、PCG と CCL の MIC を注意深くみると、CCL に 1  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を有する株は 39 株あり、そのうちの 33 株 (85%) は PSSP である。同様に 2  $\mu\text{g/ml}$  の株は 14 株あり、このうちの 43% が PSSP である。しかし、4  $\mu\text{g/ml}$  では PSSP はまったく認められず、PISP が 6 株認められる。このような観点から CCL の MIC ブレイクポイントを想定すると、 $\leq 1 \mu\text{g/ml}$  を「感性」、 $2 \mu\text{g/ml}$  を「中間」、 $\geq 4 \mu\text{g/ml}$  を「耐性」とするのが妥当であると考えられ、これらの 3 つのカテゴリーに属する菌の頻度は PCG のものに近いものとなる。これらのブレイクポイントは、NCCLS の設定したものとはかなりの隔たりがある。PCG のブレイクポイントは髄膜炎の治療をもとに設定されたことを考えると、髄膜炎の治療以外で使用頻度の高い CCL については、NCCLS の設定が妥当であるのかも知れない。

日本化学会より提案された、呼吸器感染症の臨床効果を予測するためのブレイクポイント<sup>5)</sup> は設定され

てまだ日が浅いため、臨床的な裏付けは今後の研究にゆだねなければならないが、今回はこれらのブレイクポイント以下の濃度で、ペニシリン耐性肺炎球菌がどの程度発育が抑制されるかをみた。その結果、CCL, CFIXでは、菌の MIC 値がブレイクポイントをはるかに超えた株が多数認められたが、CDTR-PI, CCMT-PI, CPDX-PR では、MIC 値はブレイクポイントに近い部分に認められた。CDTR-PI および CCMT-PI の小児における治験時の臨床成績では、ペニシリン耐性肺炎球菌感染症に臨床的に有効であった症例も認められているが<sup>17~19)</sup>、症例が少なく、さらにデータを積み重ねて結論を出すことが必要であろう。

肺炎球菌はマクロライド剤には耐性株が多く、テトラサイクリン剤耐性株も非常に多い<sup>14)</sup>。OFLX は一応、感性のブレイクポイントの範囲には入っている株が多いが、MIC 値はその上限 (2  $\mu$ g/ml) であることから、*in vivo* での作用は比較的弱いものと思われる。最近、グラム陽性菌に強力に作用するキノロン剤が開発され、その効果が注目されている<sup>20)</sup>。

近年におけるペニシリン耐性肺炎球菌の臨床材料からの分離頻度の上昇は目覚ましく、これらに起因する軽症ないし中等症の感染症は、その大半が外来で治療されるものと思われる。ペニシリン耐性肺炎球菌に強い抗菌力を発揮する経口抗菌薬の開発が強く望まれる昨今、CDTR-PI, CCMT-PI, CPDX-PR などの新しい経口セフェム系薬の治療効果が、どの程度のものであるかに注目してゆきたい。

## 文 献

- Appelbaum P C: Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An overview. *Clinical Infectious Diseases* 15: 77~83, 1992
- 小栗豊子: 細菌の型別法 1. 肺炎球菌. *検査と技術* 14: 33~37, 1986
- 日本化学会療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(委員長: 斎藤 厚): I. 微量液体希釈法による MIC 測定法(日本化学会療法学会標準法)の一部修正(案), II. 栄養要求の厳しい菌種を対象とした培地の調整および感受性測定法(案), III. 微量液体希釈法による嫌気性菌の MIC 測定法(案), p 1~8, 1992
- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Approved standard M 7-A 3. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 3rd Ed., NCCLS, Villanova, Pennsylvania, 1993
- 日本化学会療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(委員長: 斎藤 厚): 呼吸器感染症における抗菌薬のブレイクポイント。p 1~10, 1993
- 斎藤 篤, 他: TE-031 にかかる臨床的研究。*Chemotherapy* 36 (S-3): 576~585, 1988
- Smith C B, Chanock R M, Friedewald W T, Alford R H: *Mycoplasma pneumoniae* infections in volunteers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 143: 471~483, 1967
- 小栗豊子, 三澤成毅: 栄養要求の厳しい菌種の MIC 測定法. *検査と技術* 21: 333~339, 1993
- Jabes D, Nachman S, Tomasz A: Penicillin-Binding Protein Families: Evidence for the Clonal Nature of Penicillin Resistance in Clinical Isolates of Pneumococci. *J. Infect. Dis.* 159: 16~25, 1989
- Markiewicz Z, Tomasz A: Variation in Penicillin-Binding Protein Patterns of Penicillin-Resistant Clinical Isolates of Pneumococci. *J. Clin. Microbiol.* 27: 405~410, 1989
- Coffey T J, Dowson C G, Daniels M, Zhou J, Martin C, Spratt B G, Musser J M: Horizontal transfer of multiple penicillin-binding protein genes, and capsular biosynthetic genes, in natural populations of *Streptococcus pneumoniae*. *Mol. Microbiol.* 5: 2255~2260, 1991
- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, 5th Ed. Approved standard, M 2-A 5, NCCLS, Villanova Pennsylvania, 1993
- 小栗豊子: 各種臨床材料からの真菌検出状況, 深在性真菌性フォーラム。第1回学術集会講演集(池本秀雄, 山口英世編) P. 7~14, バイオメディカルサイエンス, 東京, 1994
- 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。*Jap. J. Antibiotics* 39: 783~806, 1986
- 水見京子, 他: ペニシリン耐性肺炎球菌皰膜炎の1例と小児より分離された肺炎球菌抗菌生剤感受性の検討。*感染症学雑誌* 64: 725~733, 1992
- 重野秀明, 山崎 透, 長井寛之, 後藤陽一郎, 田代隆良, 那須 勝, 野路弓子, 小此木研二:  $\beta$ -ラクタム薬耐性肺炎球菌性肺炎で死亡した1症例と分離菌の耐性機序。*感染症学雑誌* 66: 508~515, 1992
- 田島 剛, 小林正明, 根岸祥子, 西村修一, 吉田晶子, 工藤 聰, 権東雅宏, 中山豊明, 阿部敏明: 小児における Cefditoren pivoxil の基礎的・臨床的検討。*Jap. J. Antibiotics* 46: 589~595, 1993
- 田島 剛, 他: 小児における S-1108 の基礎的・臨床的検討。*Jap. J. Antibiotics* 46: 953~958, 1993
- 目黒英典, 森 淳夫, 藤井良知, 寺嶋 周: 小児科領域における S-1108 の臨床的検討。*Jap. J. Antibiotics* 46: 959~966, 1993
- 小栗豊子, 林 康之: 臨床材料より分離した各種病原細菌に対する sparfloxacin の抗菌力について。*Chemotherapy* 39 (S-4): 37~47, 1991

*In vitro* antimicrobial activity of oral  $\beta$ -lactam antibiotics against *Streptococcus pneumoniae* from clinical specimens

Toyoko Oguri<sup>1)</sup>, Shigeki Misawa<sup>1)</sup> and Jun Igari<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Clinical Laboratory, Juntendo University Hospital, 3-1-3, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

<sup>2)</sup>Clinical Pathology, Juntendo University School of Medicine

The efficacy of 11 oral antimicrobial agents was determined by the micro broth dilution method against 91 penicillin-resistant and 210 penicillin-susceptible strains of *Streptococcus pneumoniae* isolated from various clinical specimens, from 1992 to 1993. The following drugs were tested: benzylpenicillin (PCG), ampicillin (ABPC), cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), cefotiam (CTM), cefdinir (CFDN), cefpodoxime (CPDX), cefditoren (CDTR), cefcamate (CCMT), erythromycin (EM) and ofloxacin (OFLX). The medium used was cation-adjusted Mueller-Hinton broth supplemented with 0.5% yeast extract, 15  $\mu$ g of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) per ml and 2% lysed horse blood. Eight (2.7%) of the 301 strains were penicillin-resistant (MIC of PCG:  $\geq 2 \mu$ g/ml), 83 (27.6%) were intermediate (MIC: 0.125—1  $\mu$ g/ml), and 210 (69.8%) were penicillin-susceptible (MIC:  $\leq 0.063 \mu$ g/ml). The MIC<sub>90</sub> of PCG, ABPC, CCL, CFIX, CTM, CFDN, CPDX, CDTR, CCMT, EM, OFLX for penicillin-susceptible strains were  $\leq 0.063 \mu$ g/ml,  $\leq 0.063 \mu$ g/ml, 1  $\mu$ g/ml, 2  $\mu$ g/ml, 0.125  $\mu$ g/ml, 0.25  $\mu$ g/ml, 0.125  $\mu$ g/ml, 0.125  $\mu$ g/ml, >128  $\mu$ g/ml, 2  $\mu$ g/ml, respectively, and for penicillin-resistant and -intermediate strains they were 1  $\mu$ g/ml, 2  $\mu$ g/ml, 128  $\mu$ g/ml, 16  $\mu$ g/ml, 2  $\mu$ g/ml, 4  $\mu$ g/ml, 2  $\mu$ g/ml, 0.5  $\mu$ g/ml, 0.5  $\mu$ g/ml, >128  $\mu$ g/ml, 2  $\mu$ g/ml, respectively. According to the MIC breakpoint of cefaclor, which was determined by National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), 80.7% of the 301 strains were cefaclor-susceptible (MIC of CCL:  $\leq 8 \mu$ g/ml), 2% were intermediate (MIC: 16  $\mu$ g/ml) and 17.3% were cefaclor-resistant (MIC:  $\geq 32 \mu$ g/ml). Among the oral cephalosporins tested, CCMT and CDTR showed the lowest MIC ( $\leq 4 \mu$ g/ml). 33% of penicillin-susceptible strains and 67% of penicillin-resistant strains showed resistance to erythromycin ( $\geq 1 \mu$ g/ml), and 6% of penicillin-susceptible strains and 9% of penicillin-resistant strains showed resistance to ofloxacin ( $\geq 4 \mu$ g/ml). The isolates were distributed among 23 serotypes. Group 19, group 23, group 6 and type 14 strains frequently showed decreased penicillin susceptibility.