

## 【短 報】

## 一次性穿孔性腹膜炎原因菌の薬剤感受性パターン

出口 浩一・鈴木由美子・石原 理加・石井由紀子・中澤ありさ

東京総合臨床検査センター研究部\*

(平成9年7月3日受付・平成9年9月16日受理)

1996年に検出した一次性穿孔性腹膜炎患者由来株の薬剤感受性パターンを検討して、以下の結果を得た。

1. *Escherichia coli* の多剤耐性株には extend-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生もしくはそれに類似の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生を示唆する株が存在した。すなわち、供試50株の薬剤感受性パターンは14に分類されたが、cefotiam (CTM) に耐性を示した6株は ampicillin (ABPC), cefazolin (CEZ) にも耐性を示し、さらにそのうちの3株は cefmetazole (CMZ) にも耐性であった。

2. *Peptostreptococcus* spp. の piperacillin (PIPC), および CEPs 耐性株が2割程度に認められた。

3. *Bacteroides fragilis* group の CMZ 耐性が高い割合であり、 $\beta$ -lactamase low producers,  $\beta$ -lactamase high producers に対する PIPC, CEZ, CTM, CMZ の MIC<sub>90</sub> は共に高い値であった。そして、*B. fragilis* group の上記薬剤耐性は、 $\beta$ -ラクタマーゼによることが強く示唆された。

4. *Prevotella* spp. の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の割合は高く、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の薬剤感受性パターンは *B. fragilis* group と類似していた。

5. CEPs 耐性 *E. coli* には sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) が、CEPs耐性 *Peptostreptococcus* spp. には ABPC および SBT/ABPC が、*B. fragilis* group と *Prevotella* spp. の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株には SBT/ABPC と SBT/CPZ が共に強い抗菌活性を示した。

6. *B. fragilis* group と *Prevotella* spp. は複数菌感染の原因菌としての役割と、そこで産生されている  $\beta$ -ラクタマーゼが間接的に CEPs などの抗菌活性に影響する役割、すなわち direct and indirect pathogenicity としての役割を有している。

**Key words:** 腹膜炎,  $\beta$ -ラクタマーゼ, ESBL, indirect pathogenicity, 嫌気性菌

腹膜炎の本態は腹膜炎の炎症であるが、石引<sup>1)</sup>はその原因のほとんどが細菌感染によるものであり、治療に際しては外科的処置と共に化学療法の役割が大きいとしている。

腹膜炎の分類は複雑であるが、Ecker ら<sup>2)</sup>は腹膜炎を手術後腹膜炎、急性腹膜炎、慢性腹膜炎の3つに分類しているが、腹膜炎の多くは続発性腹膜炎、すなわち腹部外傷、腹腔内臓器自体の疾患や腹部手術後に発生するものとされており、急性腹膜炎においては消化器穿孔または穿通によるものが多い<sup>1)</sup>。

腹膜炎の原因菌は穿孔症例においては上部消化管では検出率が低く、下部消化管に近づくほど検出率が高まる傾向にあり<sup>1,3)</sup>、検出される菌種は腹腔内手術を受けていない一次性的下部消化管穿孔症例からは *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp. が高い割合で検出されている<sup>3)</sup>。一方、こうした症例においては術後感染発症阻止を目的とし

た化学療法が行われているが<sup>4)</sup>、そこにおいては *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. も対象となり得る菌種である<sup>1,3)</sup>。そこで我々は、1996年に検出した主として下部消化管のいわゆる一次性穿孔性腹膜炎発症時、および同症例の術後感染発症時の患者由来株を対象とし、これらの症例に汎用されている主な薬剤の感受性パターンを検討した。

## 1. 対象菌種と株数

1996年1月～4月に、当所において東京都内および全国の消化器科系医療機関から、原因菌の分離・同定を依頼された下部消化管のいわゆる一次性穿孔性腹膜炎発症時の開腹手術時に病巣より採取した検体、および同症例の手術後に発症したと考えられる症例より採取した検体から検出した以下の菌種を無作為に集積して供試した。

*Enterococcus faecalis* 15株, *Enterococcus faecium* 10株, *Enterococcus avium* 5株, *E. coli* 50株, *K.*

*pneumoniae* subsp. *pneumoniae* 25 株 (以下の本文では *K. pneumoniae* と略), *Acinetobacter baumannii* 10 株, *Acinetobacter lwoffii* 10 株, *Acinetobacter junii* 5 株, *P. aeruginosa* 25 株, *Peptostreptococcus anaerobius* 8 株, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 7 株, *Peptostreptococcus magnus* 5 株, *Peptostreptococcus prevotii* 5 株, *Clostridium perfringens* 10 株, *Clostridium limosum* 2 株, *Clostridium ramosum* 2 株, *Clostridium innocuum* 1 株, *Clostridium subterminale* 1 株, *Clostridium sporogenes* 1 株, *Clostridium hastiforme* 1 株, *Clostridium* sp. 2 株, *Bacteroides fragilis* 25 株, *Bacteroides thetaiotaomicron* 15 株, *Bacteroides ovatus* 10 株, *Bacteroides uniformis* 10 株, *Prevotella bivia* 10 株, *Prevotella melaninogenica* 10 株, *Prevotella oralis* 10 株, 合計 290 株。

なお, 上記の細菌名は Approved list of bacterial names (1989 年改訂版) と International Journal of Systematic Bacteriology に 1993 年までに集載された学名にしたがった<sup>5-8)</sup>。

## 2. 薬剤感受性パターン

*P. aeruginosa* を除く好気性菌は ampicillin (ABPC, 明治製薬), sulbactam/ABPC (SBT/ABPC, 1: 2, ファイザー製薬), piperacillin (PIPC, 富山化学), cefazolin (CEZ, 藤沢薬品), cefotiam (CTM, 武田), cefmetazole (CMZ, 三共), cefoperazone (CPZ, ファイザー製薬), SBT/CPZ (1: 1, ファイザー製薬) と, *P. aeruginosa* は PIPC, CPZ, SBT/CPZ, ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ), cefpirome (CPR, ヘキスト・マリオン・ルセル) を試験薬剤とし, 日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定標準法に従い<sup>9)</sup>,  $10^6$  cfu/ml 接種の寒天平板希釈法にて, minimum inhibitory concentration (MIC) を測定すると共に, 嫌気性菌は ABPC, SBT/ABPC, PIPC, CEZ, CTM, CMZ, CPZ, SBT/CPZ, clindamycin (CLDM, ファルマシア・アップジョン) を試験薬剤とし, 同学会嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法にしたがい<sup>10)</sup>,  $10^8$  cfu/ml 接種寒天平板希釈法にて MIC を測定した。

なお, 上記試験薬剤のすべては標準原末を使用した。

## 3. $\beta$ -ラクタマーゼのチェック

*B. fragilis* group および *Prevotella* spp. の  $\beta$ -ラクタマーゼを benzylpenicillin (PCG) と CEZ を反応試験薬剤とした  $\beta$ -チェック\* (日本生物材料センター), PCG および clavulanic acid (CVA) と cephaloridine (CER) の配合剤を反応試薬とした P/C アーゼテスト\* (昭和), 以上 2 つの acidimetry disc method (以下では Acidimetry と略), nitrocefin を反応試薬とした chromogenic disc method (セフィナーゼ, BBL) にてチェックし, 得られた結果を Table 1 に示した基準に

Table 1.  $\beta$ -lactamase check method for *Bacteroides fragilis* group and *Prevotella* spp.

Method					
$\beta$ -check <sup>a)</sup>		P/C ase <sup>b)</sup>		cefina <sup>b)</sup>	
PCG	CEZ	PCG	CVA/CER	nitrocefin	
-	-	-	-	-	(-)
-	-	-	-	+	L
+	-	+	-	+	
-	+	-	-	+	H
+	+	+	-	+	
+	+	+	+	+	

<sup>a)</sup> acidimetry disc method, <sup>b)</sup> chromogenic disc method  
 PCG: benzylpenicillin, CEZ: cefazolin, CVA/CER: clavulanic acid/cephaloridine  
 (-), negative, L, low producers, H, high producers

より, negative, low producers (L 株), high producers (H 株) にまとめた。

## 4. *E. coli* の薬剤感受性パターン

MIC 測定結果から, *E. coli* の薬剤感受性パターンを Table 2 に示した基準により詳細に分類した。これは, 試験薬剤に感性を示す株の平均 MIC 値のほぼ 3 管差 (8 倍) の MIC 値を示した株を耐性株とした。

## 5. 交差耐性

*B. fragilis* group に対する SBT/ABPC と CMZ, および *Prevotella* spp. に対する SBT/ABPC と CTM の MIC 相関図を作製し, 両薬剤間の交差耐性を検討した。

## 6. MIC 測定結果

### 1) *Enterococcus* spp.

Table 3 は *Enterococcus* spp. に対する 8 薬剤の MIC 分布である。(以下では MIC 分布と略) *E. faecalis* のペニシリン系薬剤 (PCs) 耐性株は存在せず, MIC<sub>90</sub> は ABPC, SBT/ABPC, PIPC が共に低い値であったが, *E. faecium* と *E. avium* は PCs 耐性を含む多剤耐性株の占める割合が高かった。

### 2) *E. coli* および *K. pneumoniae*

Table 2. The drug susceptibility pattern of *Escherichia coli*

Antibacterial agent	Susceptible	Resistant
Ampicillin	$\leq 12.5^*$	$\geq 25^*$
Sulbactam/ampicillin	$\leq 12.5$	$\geq 25$
Piperacillin	$\leq 12.5$	$\geq 25$
Cefazolin	$\leq 12.5$	$\geq 25$
Cefotiam	$\leq 1.56$	$\geq 3.13$
Cefmetazole	$\leq 6.25$	$\geq 12.5$
Cefoperazone	$\leq 1.56$	$\geq 3.13$
Sulbactam/cefoperazone	$\leq 1.56$	$\geq 3.13$

\*MIC ( $\mu$ g/ml)

Table 3. Antibacterial activity against *Enterococcus* spp.

Organism	No. of strains	Antibacterial agent	MICs ( $\mu\text{g/ml}$ )		
			range	50%	90%
<i>Enterococcus faecalis</i>	15	ABPC	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78
		SBT/ABPC	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
		PIPC	1.56 ~ 6.25	3.13	3.13
		CEZ	25 ~ >100	50	>100
		CTM	100 ~ >100	>100	>100
		CMZ	>100	>100	>100
		CPZ	25 ~ >100	50	100
<i>Enterococcus faecium</i>	10	ABPC	0.2 ~ >100	3.13	50
		SBT/ABPC	0.39 ~ >100	6.25	50
		PIPC	0.78 ~ >100	100	>100
		CEZ	>100	>100	>100
		CTM	>100	>100	>100
		CMZ	25 ~ >100	>100	>100
		CPZ	25 ~ >100	>100	>100
		SBT/CPZ	25 ~ >100	>100	>100
<i>Enterococcus avium</i>	5	ABPC	0.2 ~ >100		
		SBT/ABPC	0.2 ~ >100		
		PIPC	12.5 ~ >100		
		CEZ	>100		
		CTM	>100		
		CMZ	6.25 ~ >100		
		CPZ	12.5 ~ >100		
		SBT/CPZ	12.5 ~ >100		

ABPC: ampicillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CMZ: cefmetazole, CPZ: cefoperazone, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone

Table 4 の上段は *E. coli* に対する MIC 分布である。供試株の  $\beta$ -ラクタマーゼの検討は実施していない。8 薬剤の MIC-range はいずれの薬剤においても長く、多剤耐性株が存在していた。Table 5 は *E. coli* 50 株の薬剤感受性パターンであるが、8 薬剤すべてに感性を示したのは 27 株 (54.0%)、残りの 23 株は 8 薬剤のいずれかまたは複数に耐性を示しており、これらを分類すると 14 パターンとなった。耐性を示した 23 株の内訳は ABPC 耐性 23 株 (100.0%)、PIPC 耐性 17 株 (73.9%)、CEZ 耐性 10 株 (43.5%)、CPZ 耐性 9 株 (39.1%)、CTM 耐性 6 株 (26.1%)、SBT/ABPC 耐性 5 株 (21.7%)、CMZ 耐性 3 株 (13.0%)、SBT/CPZ 耐性 1 株 (4.3%) であった。このうち CTM に耐性を示した 6 株は ABPC と CEZ にも耐性であり、さらにそのうちの 3 株は CMZ にも耐性であった。

一方、Table 4 の下段は *K. pneumoniae* に対する MIC 分布である。8 薬剤の MIC-range はいずれの薬剤においても長いものの、MIC<sub>90</sub> は SBT/ABPC 6.25  $\mu\text{g/ml}$

ml, CTM 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , CMZ 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , SBT/CPZ 1.56  $\mu\text{g/ml}$  の値が低かった。なお、CEZ の MIC 値 25  $\mu\text{g/ml}$  を示した 1 株に対する他薬剤の MIC は ABPC > 100  $\mu\text{g/ml}$ , SBT/ABPC 25  $\mu\text{g/ml}$ , PIPC > 100  $\mu\text{g/ml}$ , CTM 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , CMZ 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , CPZ 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , SBT/CPZ 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。

### 3) *Acinetobacter* spp.

Table 6 は *A. baumannii*, *A. lwoffii*, *A. junii* をまとめた *Acinetobacter* spp. に対する MIC 分布である。8 薬剤の MIC-range はいずれの薬剤においても長いものの、MIC<sub>90</sub> は SBT/ABPC 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , SBT/CPZ 0.78  $\mu\text{g/ml}$  の値が低かった。菌種別には 8 薬剤いずれの MIC が低い方に分布していた株の大部分は *A. lwoffii*, SBT/ABPC の MIC 値 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 同じく SBT/CPZ 6.25  $\mu\text{g/ml}$  を示した 1 株は *A. baumannii* である。

### 4) *P. aeruginosa*

Table 6 の下段は *P. aeruginosa* に対する MIC 分布である。試験薬剤の MIC-range は長く、多剤耐性株の

Table 4. Antibacterial activity against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*

Organism	No. of strains	Antibacterial agent	MICs ( $\mu\text{g/ml}$ )		
			range	50%	90%
<i>Escherichia coli</i>	50	ABPC	1.56 ~ >100	3.13	>100
		SBT/ABPC	1.56 ~ 50	6.25	25
		PIPC	1.56 ~ >100	3.13	100
		CEZ	0.78 ~ >100	3.13	50
		CTM	0.05 ~ 12.5	0.1	6.25
		CMZ	0.78 ~ 25	1.56	6.25
		CPZ	$\leq 0.025$ ~ >100	0.2	6.25
		SBT/CPZ	$\leq 0.025$ ~ 12.5	0.2	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	25	ABPC	12.5 ~ >100	100	>100
		SBT/ABPC	1.56 ~ 25	6.25	6.25
		PIPC	6.25 ~ >100	25	100
		CEZ	1.56 ~ 25	3.13	12.5
		CTM	0.05 ~ 3.13	0.2	1.56
		CMZ	0.39 ~ 6.25	0.78	3.13
		CPZ	0.1 ~ 25	0.39	12.5
		SBT/CPZ	0.05 ~ 6.25	0.2	1.56

ABPC: ampicillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CMZ: cefmetazole, CPZ: cefoperazone, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone

Table 5. The drug susceptibility pattern of *Escherichia coli* (50 strains)

Pattern no.	No. of strains	Susceptibility pattern									
		Susceptible								Resistant	
1	27	ABPC	SBT/ABPC	PIPC	CEZ	CTM	CMZ	CPZ	SBT/CPZ		
2	3		SBT/ABPC	PIPC	CEZ	CTM	CMZ	CPZ	SBT/CPZ	ABPC	
3	5		SBT/ABPC		CEZ	CTM	CMZ	CPZ	SBT/CPZ	ABPC	PIPC
4	4		SBT/ABPC		CEZ	CTM	CMZ		SBT/CPZ	ABPC	PIPC CPZ
5	1		SBT/ABPC	PIPC		CTM	CMZ	CPZ	SBT/CPZ	ABPC	CEZ
6	2		SBT/ABPC			CTM	CMZ		SBT/CPZ	ABPC	PIPC CEZ CPZ
7	1				CEZ	CTM	CMZ		SBT/CPZ	ABPC	SBT/ABPC PIPC CPZ
8	1					CTM	CMZ		SBT/CPZ	ABPC	SBT/ABPC PIPC CEZ CPZ
9	1		SBT/ABPC	PIPC			CMZ	CPZ	SBT/CPZ	ABPC	CEZ CTM
10	1		SBT/ABPC	PIPC				CPZ	SBT/CPZ	ABPC	CEZ CTM CMZ
11	1		SBT/ABPC					CPZ	SBT/CPZ	ABPC	PIPC CEZ CTM CMZ
12	1						CMZ	CPZ	SBT/CPZ	ABPC	SBT/ABPC PIPC CEZ CTM
13	1							CPZ	SBT/CPZ	ABPC	SBT/ABPC PIPC CEZ CTM CMZ
14	1						CMZ			ABPC	SBT/ABPC PIPC CEZ CTM CPZ SBT/CPZ

ABPC: ampicillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin (1:2), PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CMZ: cefmetazole, CPZ: cefoperazone, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone (1:1)

割合が高かった。上記により、MIC<sub>90</sub>はいずれの薬剤も高い値であった。

5) *Peptostreptococcus* spp.および *Clostridium* spp.

Table 7 の上段は *Peptostreptococcus* 5 菌株をまとめた結果である。9 薬剤の MIC は異なる分布を示し、ABPC と SBT/ABPC に高い MIC を示す株は少ないも

の、PIPC とセフェム系 (CEPs) 6 薬剤、および CLDM に高い MIC を示す株が 2 割程度に存在していた。上記により、MIC<sub>90</sub> は ABPC と SBT/ABPC が共に 0.39  $\mu\text{g/ml}$  と低い値であった。なお、CTM の MIC 値 3.13~50  $\mu\text{g/ml}$  を示したのは *P. anaerobius* 2 株、*P. magnus* 1 株、*P. prevotii* 1 株である。

Table 6. Antibacterial activity against *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa*

Organism	No. of strains	Antibacterial agent	MICs ( $\mu\text{g/ml}$ )		
			range	50%	90%
<i>Acinetobacter</i> spp.	25 <sup>a)</sup>	ABPC	0.78 ~ >100	25	>100
		SBT/ABPC	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.2	1.56
		PIPC	1.56 ~ >100	25	>100
		CEZ	6.25 ~ >100	>100	>100
		CTM	3.13 ~ >100	100	>100
		CMZ	0.78 ~ >100	100	>100
		CPZ	3.13 ~ >100	100	>100
		SBT/CPZ	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.2	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25	PIPC	1.56 ~ >100	6.25	>100
		CPZ	1.56 ~ >100	6.25	>100
		SBT/CPZ	0.78 ~ 100	3.13	50
		CAZ	0.39 ~ >100	1.56	100
		CPR	0.78 ~ >100	6.25	>100

<sup>a)</sup> *A. baumannii* 10 strains, *A. lwoffii* 10 strains, *A. junii* 5 strains

ABPC: ampicillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CMZ: cefmetazole, CPZ: cefoperazone, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, CAZ: ceftazidime, CPR: cefpirome

Table 7. Antibacterial activity against *Peptostreptococcus* spp. and *Clostridium* spp.

Organism	No. of strains	Antibacterial agent	MICs ( $\mu\text{g/ml}$ )		
			range	50%	90%
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	25 <sup>a)</sup>	ABPC	$\leq 0.025 \sim 1.56$	$\leq 0.025$	0.39
		SBT/ABPC	$\leq 0.025 \sim 3.13$	$\leq 0.025$	0.39
		PIPC	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.1	6.25
		CEZ	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.05	6.25
		CTM	$\leq 0.025 \sim 50$	0.39	12.5
		CMZ	0.1 ~ 25	0.39	12.5
		CPZ	$\leq 0.025 \sim 100$	0.2	3.13
		SBT/CPZ	$\leq 0.025 \sim 100$	0.2	3.13
		CLDM	$\leq 0.025 \sim >100$	0.05	>100
<i>Clostridium</i> spp.	20 <sup>b)</sup>	ABPC	$\leq 0.025 \sim 0.2$	$\leq 0.025$	0.1
		SBT/ABPC	$\leq 0.025 \sim 0.2$	$\leq 0.025$	0.2
		PIPC	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.05	0.39
		CEZ	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.05	0.39
		CTM	0.05 ~ 6.25	0.2	.39
		CMZ	0.1 ~ 12.5	0.39	1.56
		CPZ	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.1	0.39
		SBT/CPZ	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.1	0.39
		CLDM	$\leq 0.025 \sim >100$	0.39	6.25

<sup>a)</sup> *P. anaerobius* 8 strains, *P. asaccharolyticus* 7 strains, *P. magnus* 5 strains, *P. prevotii* 5 strains

<sup>b)</sup> *C. perfringens* 10 strains, *C. limosum* 2 strains, *C. ramosum* 2 strains, *C. innocuum* 1 strain, *C. subterminale* 1 strain, *C. sporogenes* 1 strain, *C. hastiforme* 1 strain, *Clostridium* sp. 2 strains

ABPC: ampicillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CMZ: cefmetazole, CPZ: cefoperazone, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, CLDM: clindamycin

一方、Table 7 の下段は *Clostridium* 8 菌種をまとめた結果である。9 薬剤の MIC は異なる分布を示し、ABPC, SBT/ABPC, CPZ, SBT/CPZ に高い MIC を示す株は認められないものの、PIPC, CEZ, CTM, CMZ, CLDM に高い MIC を示す株も存在したが、MIC<sub>90</sub>では CLDM を除く 8 薬剤の値は低かった。

#### 6) *B. fragilis* group

Table 8 は *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. ovatus*, *B. uniformis* を *B. fragilis* group としてまとめた結果である。そして、Table 2 に示した  $\beta$ -ラクタマーゼチェック結果により、L 株と H 株に分けて MIC 分布を示した。上段に示した L 株に対する MIC-range は SBT/ABPC を除き長く、多剤耐性株の割合が高いものの、MIC<sub>50</sub> は SBT/ABPC, CMZ, SBT/CPZ, CLDM の値が低かった。しかし、MIC<sub>90</sub>では SBT/ABPC 1.56  $\mu$ g/ml, SBT/CPZ 3.13  $\mu$ g/ml の値が低いものの、他の 7 薬剤の値は高かった。

一方、下段に示した H 株に対する MIC<sub>50</sub>は SBT/ABPC, SBT/CPZ, CLDM の値は低いものの、他の 6 薬剤の値は高く、MIC<sub>90</sub>では SBT/ABPC 6.25  $\mu$ g/ml, SBT/CPZ 12.5  $\mu$ g/ml であったが、他の 7 薬剤はいずれも >100  $\mu$ g/ml の高値を示していた。

#### 7) *Prevotella* spp.

Table 9 は *P. bivia*, *P. melaninogenica*, *P. oralis* を *Prevotella* spp.としてまとめた結果である。 $\beta$ -ラクタマーゼチェック結果は供試株が少ないために、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生株は L 株と H 株に区分せずに、 $\beta$ -ラクタマーゼ非産生株と  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株に 2 分して示した。上段に示した  $\beta$ -ラクタマーゼ非産生株に対する 9 薬剤の MIC は CLDM を除き低い方に分布しており、9 薬剤の MIC<sub>90</sub>はいずれの薬剤も低い値を示した。なお、CLDM の MIC 値 >100  $\mu$ g/ml を示した 1 株は *P. melaninogenica* である。

一方、下段に示した  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株に対する 9 薬剤の MIC-range は SBT/ABPC を除き長く、多剤耐性株の割合が高いものの、MIC<sub>50</sub>は SBT/ABPC, CMZ, SBT/CPZ, CLDM の値が低かった。しかし、MIC<sub>90</sub>では SBT/ABPC 0.39  $\mu$ g/ml, SBT/CPZ 0.78  $\mu$ g/ml の値が低いものの、他の 7 薬剤の値は高かった。なお、CMZ の MIC 値 12.5~25  $\mu$ g/ml を示した 4 株は *P. melaninogenica*, *P. oralis* の各々 2 株、CLDM の MIC 値 >100  $\mu$ g/ml を示した 5 株は *P. bivia* 1 株、*P. melaninogenica* 1 株、*P. oralis* 3 株であった。

#### 7. 交差耐性

1) *B. fragilis* group に対する SBT/ABPC と CMZ の MIC 相関図

Table 8. Antibacterial activity against *Bacteroides fragilis* group

Organism	No. of strains	Antibacterial agent	MICs ( $\mu$ g/ml)		
			range	50%	90%
$\beta$ -lactamase low producers	42 <sup>a</sup>	ABPC	1.56 ~ >100	12.5	>100
		SBT/ABPC	$\leq$ 0.025 ~ 1.56	0.1	1.56
		PIPC	1.56 ~ >100	12.5	>100
		CEZ	25 ~ >100	>100	>100
		CTM	25 ~ >100	>100	>100
		CMZ	0.2 ~ >100	3.13	100
		CPZ	12.5 ~ >100	100	>100
		SBT/CPZ	0.05 ~ 12.5	1.56	3.13
		CLDM	$\leq$ 0.025 ~ >100	0.1	>100
$\beta$ -lactamase high producers	18 <sup>b</sup>	ABPC	12.5 ~ >100	>100	>100
		SBT/ABPC	0.05 ~ 50	0.39	6.25
		PIPC	12.5 ~ >100	>100	>100
		CEZ	50 ~ >100	>100	>100
		CTM	>100	>100	>100
		CMZ	0.2 ~ >100	100	>100
		CPZ	12.5 ~ >100	>100	>100
		SBT/CPZ	0.05 ~ 50	1.56	12.5
		CLDM	$\leq$ 0.025 ~ >100	0.2	>100

<sup>a</sup> *B. fragilis* 21 strains, *B. thetaiotaomicron* 10 strains, *B. ovatus* 6 strains, *B. uniformis* 5 strains

<sup>b</sup> *B. fragilis* 4 strains, *B. thetaiotaomicron* 5 strains, *B. ovatus* 4 strains, *B. uniformis* 5 strains

ABPC: ampicillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam,

CMZ: cefmetazole, CPZ: cefoperazone, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, CLDM: clindamycin

Table 9. Antibacterial activity against *Prevotella* spp.

Organism	No. of strains	Antibacterial agent	MICs ( $\mu\text{g/ml}$ )		
			range	50%	90%
$\beta$ -lactamase non producers	10 <sup>a)</sup>	ABPC	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
		SBT/ABPC	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
		PIPC	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.05	0.2
		CEZ	0.05 $\sim$ 0.2	0.1	0.2
		CTM	0.1 $\sim$ 0.39	0.2	0.39
		CMZ	0.1 $\sim$ 0.2	0.1	0.2
		CPZ	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.05	0.2
		SBT/CPZ	$\leq 0.025 \sim 0.2$	0.05	0.2
		CLDM	$\leq 0.025 \sim >100$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
$\beta$ -lactamase producers	20 <sup>b)</sup>	ABPC	0.2 $\sim >100$	50	$>100$
		SBT/ABPC	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.1	0.39
		PIPC	0.05 $\sim >100$	100	$>100$
		CEZ	0.39 $\sim >100$	100	$>100$
		CTM	6.25 $\sim >100$	$>100$	$>100$
		CMZ	0.1 $\sim$ 25	0.2	25
		CPZ	0.2 $\sim >100$	50	$>100$
		SBT/CPZ	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.2	0.78
		CLDM	$\leq 0.025 \sim >100$	$\leq 0.025$	$>100$

<sup>a)</sup> *P. bivia* 1 strain, *P. melaninogenica* 4 strains, *P. oralis* 5 strains

<sup>b)</sup> *P. bivia* 9 strains, *P. melaninogenica* 6 strains, *P. oralis* 5 strains

ABPC: ampicillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CMZ: cefmetazole, CPZ: cefoperazone, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, CLDM: clindamycin

Fig. 1 は *B. fragilis* group 60 株に対する SBT/ABPC と CMZ の MIC 相関図である。無印は  $\beta$ -ラクタマーゼ L 株,  $\circ$ 印は  $\beta$ -ラクタマーゼ H 株である。MIC は L 株の 1 株は直線よりも右上で, CMZ の MIC が SBT/ABPC よりも 2 倍低く, L 株の 4 株が直線上に分布するものの, 残りの 55 株は直線よりも右下の CMZ に比較して SBT/ABPC の MIC が低い方に分布していた。CMZ の MIC は L 株に対しては 42 株中の 27 株が  $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$ , H 株に対しては 18 株中の 17 株が  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$  に分布しており,  $\beta$ -ラクタマーゼチェック成績と CMZ の MIC は H 株の相関が高かった。なお, CMZ の MIC 値  $50 \mu\text{g/ml}$  を示した 7 株はいずれも L 株であるが, 7 株中の 5 株が *B. thetaiotaomicron* である。一方, SBT/ABPC の MIC は L 株および H 株の大部分に対しては低い方に分布していたが, SBT/ABPC の MIC 値  $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  を示した 4 株と, 同じく  $50 \mu\text{g/ml}$  を示した株はいずれも H 株であった。なお, SBT/ABPC の MIC 値  $50 \mu\text{g/ml}$  を示したのは *B. uniformis* である。

2) *Prevotella* spp. に対する SBT/ABPC と CTM の MIC 相関図

Fig. 2 は *Prevotella* spp. 30 株に対する SBT/ABPC と CTM の MIC 相関図である。 $\circ$ 印は  $\beta$ -ラクタマー

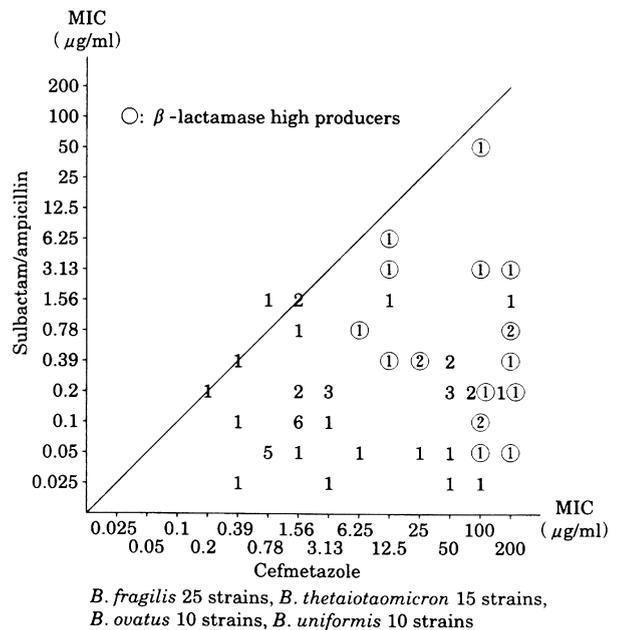


Fig. 1. Correlation between minimum inhibitory concentrations of sulbactam/ampicillin and cefmetazole for *B. fragilis* group (60 strains).

ゼ非産生株, 無印は  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株である。供試 30 株の MIC は直線よりも右下にすべての株が分布しており, CTM に比較して SBT/ABPC の MIC が低い

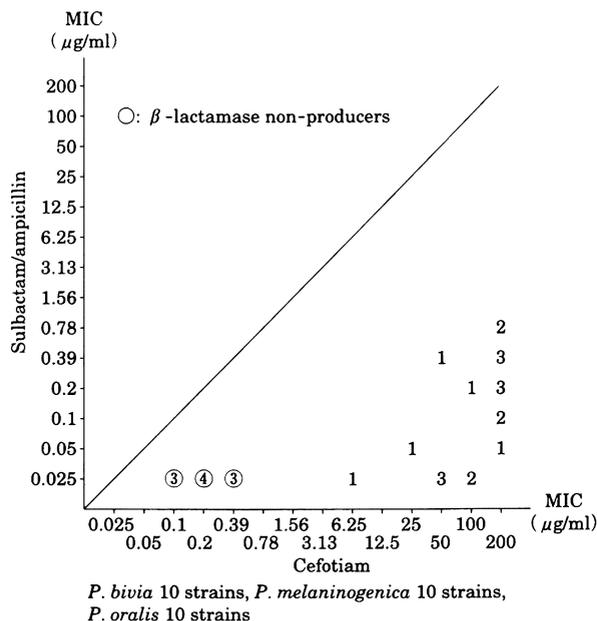


Fig. 2. Correlation between minimum inhibitory concentrations of sulbactam/ampicillin and cefotiam for *Prevotella* spp. (30 strains).

方に分布していた。CTM の MIC は  $\beta$ -ラクタマーゼ非産生株に対しては 0.1~0.39  $\mu\text{g/ml}$ 、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生株に対しては 6.25~200  $\mu\text{g/ml}$  に分布しており、 $\beta$ -ラクタマーゼチェック成績と CTM の MIC は高い相関を示していた。一方、SBT/ABPC の MIC は  $\beta$ -ラクタマーゼ非産生株に対しては 0.025  $\mu\text{g/ml}$ 、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生株に対しては 0.025~0.78  $\mu\text{g/ml}$  に分布していた。

いわゆる一次性穿孔性腹膜炎の外科的処置を含む治療は市中病院でも行われているが、これらは汚染手術 (contaminated operation)<sup>4)</sup> であるために、菌血症または敗血症などの合併症の予防<sup>1)</sup> と術後感染発症阻止を目的に抗生物質の投与が行われている。そこにおける選択すべき薬剤は *E. coli*, *K. pneumoniae* などの *Enterobacteriaceae* と *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides* spp. などの嫌気性菌に有効な薬剤とされている<sup>4)</sup>。これを抗菌スペクトルから推察するとセファマイシン系の一部と考えることができる。しかし、現実の市中病院などにおいては MRSA 院内感染の反動もあり、PIPC, CEZ, CTM などを選択している可能性もあり得る。そこで実施したのが今回の検討であった。

*E. coli* の多剤耐性株には extend-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)<sup>11)</sup> 産生もしくはそれに類似の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の可能性が示唆された。すなわち、CTM 耐性株、CMZ 耐性株などがそれである。欧米諸国で報告されている ESBL はオキシム型セフェムを不活化するが、ESBL を支配する遺伝子は多種類と報告されており、わが国で検出されているセフェム耐性 *E. coli* の

耐性機構の分析を急ぐ必要がある<sup>12)</sup>。*K. pneumoniae* にも ESBL が知られているが<sup>11)</sup>、今回の供試株にはそれらを示唆する株は認められなかった。*Peptostreptococcus* spp. の PIPC および CEPs 耐性株が 2 割程度に存在していた。著者らはすでに別報においてこれに関する報告を行っているが<sup>13)</sup>、該当薬剤の MIC<sub>90</sub> は別報に比較するとさらに上昇していた。そして、*Peptostreptococcus* spp. の  $\beta$ -ラクタム系薬剤耐性は Penicillin-binding proteins (PBPs) の変異に伴うことが考えられる<sup>13,14)</sup>。*B. fragilis* group の多剤耐性株は高い割合であった。注目すべきは CMZ 耐性である。我々の過去における検討によると、下部消化管穿孔性腹膜炎においては *E. coli*, *K. pneumoniae* などと共に *B. fragilis* group が複数菌検出例として検出される割合がきわめて高く<sup>3,15)</sup>、こうしたことが術後感染発症阻止のガイドライン<sup>4)</sup> に反映していると考えられる。そして、*B. fragilis* group に対する PIPC, CEZ, CTM の抗菌活性は劣っていたが、SBT/ABPC, SBT/CPZ の抗菌活性は強かった。坂口ら<sup>16)</sup> は術後感染発症阻止効果の臨床効果を SBT/ABPC と CTM で比較検討を行い、腹腔内感染では SBT/ABPC に比較して CTM の発生率が  $P < 0.05$  の有意差をもって高かったと報告しているが、この要因の 1 つには *B. fragilis* group の関与が大きいと考えられる。

*B. fragilis* group の上記薬剤、すなわち CMZ, PIPC, CEZ, CTM 耐性は  $\beta$ -ラクタマーゼによる耐性であることが今回の検討においても示唆された。Finegold<sup>17)</sup> は *B. fragilis* group に有効性が期待できる薬剤としては SBT/ABPC, SBT/CPZ, tazobactam/PIPC, imipenem としていて CEPs は除外しており、我々が今回示した結果は Finegold の指摘を支持するものである。なお、我々の近年における検討によると、下部消化管穿孔性腹膜炎症例からは *Prevotella* spp. も比較的高い割合で検出されており<sup>15)</sup>、*Prevotella* spp. も  $\beta$ -ラクタマーゼを産生する株が多い。そして、*Prevotella* spp. の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株が示した薬剤感受性パターンは *B. fragilis* group と類似していた。

石引<sup>1)</sup> は、こうした症例における原因菌は手術対象臓器の常在細菌分布をそのまま反映しているとしているが、下部消化管のいわゆる一次性穿孔性腹膜炎においては  $\beta$ -ラクタマーゼを産生する *B. fragilis* group と *Prevotella* spp. の関与が高い。しかし、嫌気性菌の検出には長時間を要する場合が多い。上記のガイドラインによれば、選択した薬剤の感染発症阻止を目的とした薬剤評価の判定は、遅くとも 4 日目としているが、4 日以内においては *B. fragilis* group, *Prevotella* spp. の同定結果は判明していないこともあり得る。さらに嫌気性菌は、検体の採取方法、検体の管理、検出技術等の条件が不十分であると検出限界が生じることに留

意すべきである。さらに、*B. fragilis* group と *Prevotella* spp. の CEPs などの耐性は  $\beta$ -ラクタマーゼによる耐性であるとするならば、その  $\beta$ -ラクタマーゼにより CEPs などの抗菌活性が減退もしくは失活することも十分に考えられる。これにより、*B. fragilis* group や *Prevotella* spp. はこうした症例においては、複数菌感染の原因菌としての役割 (direct pathogen)、およびそこで産生されている  $\beta$ -ラクタマーゼが間接的に CEPs などの抗菌活性に影響する役割 (indirect pathogen)、すなわち *B. fragilis* group と *Prevotella* spp. は direct and indirect pathogenicity であることを主張したい。なお、direct and indirect pathogenicity の概念は、Brook<sup>18)</sup> が 1986 年に提唱したものである。

近年に検出されたいわゆる一次性穿孔性腹膜炎由来の *E. coli*, *Peptostreptococcus* spp., *B. fragilis* group, *Prevotella* spp. の多剤耐性株は増加しており、なかでも CEPs 耐性の増加が示唆された。一方、上記の CEPs 耐性株を含む薬剤感受性パターンからは、*E. coli* には SBT/CPZ, *Peptostreptococcus* spp. には ABPC および SBT/ABPC, *B. fragilis* group と *Prevotella* spp. には SBT/ABPC, SBT/CPZ の強い抗菌活性が認められた。さらに、上記に加えて *B. fragilis* group と *Prevotella* spp. が産生する  $\beta$ -ラクタマーゼが indirect pathogenicity であることを考慮すると、これらの症例に対する合併症予防を目的とした Empiric therapy における選択剤、さらに術後感染発症阻止のための選択剤には、SBT/ABPC, SBT/CPZ などの  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤を配合した薬剤の臨床的有用性を検討すべきである。

なお、本検討においては術後感染に関与し得る菌種としての *Enterococcus* spp., *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* も対象としたが、本論文は「腹膜炎の原因菌種」を重点にしたので、考察は省略した。

この論文は第 45 回日本感染症学会東日本地方総会、第 43 回日本化学療法学会東日本支部総会の合同学会(東京)において、編集委員会より学会誌に投稿するよう推薦を受けたものである。

#### 文 献

- 1) 石引久弥: 腹膜炎。感染症学。—基礎と臨床—。上田泰編集, p.686~690, メジカルビュー社(東京), 1982
- 2) Eckert P, Pfeiffer M, Lierse W: Acute and chronic peritonitis experimental and clinical problems, Intra-abdominal sepsis. p.93~103, Bungle Scientific Rublischers, Utrecht, 1979
- 3) 出口浩一: 臨床的細菌学の現場からみた細菌感染症の様相。p.43~45, 腹腔内(化膿性)感染症患者採取材料からの検出菌。ピーチャム薬品(東京, 非売品), 1983
- 4) 日本化学療法学会抗菌薬評価法判定委員会術後感染予防委員会: 術後感染症阻止抗菌薬の臨床評価に関するガイドライン(1997年版)。第45回日本化学療法学会総会委員会報告配布資料(東京), 1997
- 5) 日本化学療法学会編集委員会: 化学療法用語集。微生物名。1. 細菌名。Chemotherapy 39: 109~130, 1991
- 6) 出口浩一: 日常診療で検出される主な細菌名(学名)とその解説。(株)ユニオンエース(東京), 1992
- 7) 日本細菌学会用語委員会: (英和, 和英)微生物学用語集第4版。2. 細菌学名。P.333~428, (株)菜根出版, 1992
- 8) 小迫芳正: 1993年に正式に発表された細菌名。日本細菌学雑誌 49: 485~502, 1994
- 9) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 10) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 11) 荒川宜親: 拡張型基質特異性を示す  $\beta$ -ラクタマーゼの出現。化学療法の領域 12: 1227~1236, 1996
- 12) 石井由紀子, 鈴木由美子, 出口浩一, 他:  $\beta$ -ラクタマーゼ試験紙法の応用による酵素特異性のスクリーニング。第10回臨床微生物迅速診断研究会総会抄録集, p.31(東京), 1997年6月
- 13) 出口浩一, 鈴木由美子, 石原理加, 他: 市中肺炎および嚥下性肺炎原因菌種の薬剤感受性パターン。日本化学療法学会雑誌 45: 69~77, 1997
- 14) Bruce F F, George M E, Joel I, et al.: Multiply resistant viridans streptococci: Susceptibility to  $\beta$ -lactam antibiotics and comparison of penicillin-binding protein patterns. Antimicrob. Agents & Chemoth 24: 702~705, 1983
- 15) 出口浩一: 日常診療に必要な臨床微生物学的検査。—臨床と検査をつなぐハンドブック—。IV. 疾患別(検体別)の推定起炎菌。p.166~167, 4. 腹腔内及び肝・胆道感染症。(株)ユニオンエース(東京), 1995
- 16) 坂口 聡, 谷村 弘, 有田清三郎, 他: 外科術後感染症阻止効果に関する Sulbactam/Ampicillin と Cefotiam の比較試験。日本化学療法学会雑誌 45 (Suppl. A) 第45回日本化学療法学会総会特集号: p.127, 1997
- 17) Finegold S M: Anaerobic Infections in Humans; An Overview. Anaerobe 1: 3~9 (1995 Academic Press), 1995
- 18) Brook I: Direct and indirect pathogenicity of *Branhamella catarrhalis*. Drugs 31 (Suppl. 3): 97~102, 1986

## Drug susceptibility pattern of presumed etiologic agents of perforative peritonitis (first level)

Koichi Deguchi, Yumiko Suzuki, Rika Ishihara,  
Yukiko Ishii and Arisa Nakazawa

Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center, 14-4 Senjunakacho, Adachi, Tokyo, Japan

The drug susceptibility pattern of clinical isolates from perforative peritonitis (first level) obtained in 1996 was investigated. The results are summarized as follows:

1. Extend-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producers of similar  $\beta$ -lactamase producers are present in multiple drug resistant strains of *Escherichia coli*. The drug susceptibility patterns were divided into 14 patterns against 50 isolated strains. We found that 6 cefotiam (CTM)-resistant strains were also ampicillin (ABPC) and cefazolin (CEZ)-resistant, and 3 strains of cefmetazole (CMZ)-resistant strains were.

2. Piperacillin (PIPC) and CEPs-resistant strains of *Peptostreptococcus* spp. were about 20%.

3. The frequency of detection of CMZ-resistant *Bacteroides fragilis* group was high and the MIC<sub>90</sub>'s of PIPC, CEZ, CTM and CMZ were high for both low and high  $\beta$ -lactamase producers. These results, strongly suggest that the resistance of the *B. fragilis* group to those drugs is caused by  $\beta$ -lactamase.

4. The frequency of detection of  $\beta$ -lactamase-producing *Prevotella* spp. was high, and the drug susceptibility pattern of  $\beta$ -lactamase producers was similar to that of the *B. fragilis* group.

5. Antimicrobial activities of sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) against CEPs-resistant *E. coli*, ABPC and SBT/ABPC against CEPs-resistant *Peptostreptococcus* spp. and SBT/ABPC and SBT/CPZ against  $\beta$ -lactamase-producing *Prevotella* spp. were strong.

6. Parts of the *B. fragilis* group and *Prevotella* spp. were presumed etiologic agents of polymicrobial infection and  $\beta$ -lactamase in these bacterial species influenced indirectly to antimicrobial activity of CEPs. These results, the *B. fragilis* group and *Prevotella* spp. were direct and indirect pathogenicity of perforative peritonitis.