

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

出口 浩一¹⁾・鈴木由美子¹⁾・石原 理加¹⁾・石井由紀子¹⁾

中澤ありさ¹⁾・松本 好弘²⁾・西成 千里²⁾・中根 豊²⁾

¹⁾ 東京総合臨床検査センター研究部, ²⁾ 同 検査第二部 (細菌部門)

(平成8年10月8日受付・平成9年1月6日受理)

1995年に当所において検出した臨床分離株のなかから、主として市中肺炎および嚥下性肺炎の原因菌となり得る確率の高い菌種を対象として、薬剤感受性パターンと β -ラクタマーゼ産生株の割合などを検討し、以下の結果を得た。

1. *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* は methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* は penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis* は β -ラクタマーゼ産生株の割合が高く, *Pseudomonas aeruginosa* は多剤耐性株が多かった。しかし、そこで得られた薬剤感受性パターンを主として市中肺炎に対する Empiric therapy での「抗菌スペクトル」としてとらえると, sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) の高い有用性が示唆された。すなわち, PRSP を含む *S. pneumoniae*, β -ラクタマーゼ産生 *H. influenzae* および *M. (B.) catarrhalis* に対する試験薬剤の MIC₉₀ では, SBT/ABPC の値が低かったからである。

2. *Microaerophilus* gram-positive cocci (*Streptococcus milleri* group, *Gemella morbillorum*), *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. に対する薬剤感受性パターンの結果からは, *S. milleri* group と *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp. には cepheems (CEPs), erythromycin, clindamycin 耐性株が, さらに *G. morbillorum*, *Prevotella* spp. には CEPs, EM 耐性株が高い割合であることが示唆された。一方, *Bacteroides* spp. と *Prevotella* spp. の β -ラクタマーゼ産生株の割合は双方共に 80.0% であった。そして, *Bacteroides* spp. と *Prevotella* spp. に対する MIC₉₀ は SBT/ABPC と sulbactam/cefoperazone が共にもっとも低い値を示していたが, 上記に該当する菌種に対する試験薬剤の MIC₉₀ を薬剤感受性パターンとしてまとめると, SBT/ABPC の値がもっとも低い方に分布していた。

Key words: 市中肺炎, 嚥下性肺炎, β -ラクタマーゼ, *Streptococcus milleri* group, 嫌気性菌

市中肺炎および嚥下性 (誤嚥性) 肺炎は、日常診療において治療の対象となる感染症であるが¹⁻⁴⁾、市中肺炎においてはペニシリン耐性肺炎球菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、さらに多剤耐性緑膿菌の関与もあり得る⁵⁻⁷⁾。一方、嚥下性肺炎においては嫌気性菌が高い割合で関与する^{1-4, 8-10)}。我々は、近年に検出した臨床分離株の中から市中肺炎および嚥下性肺炎原因菌種を対象とし、薬剤感受性パターンの検討と共に β -ラクタマーゼ産生をチェックして、これらの感染症における Empiric therapy のあり方を考察した。

I. 材料と方法

1. 供試臨床分離株

1995年4月～9月に、当所において検出した以下の臨床分離株を供試した。

1) 市中肺炎原因菌種

主として市中病院および診療所を外来で受診した患者の臨床分離株のなかから、細菌性肺炎と推定された

喀痰由来株の以下の菌種の株数を集積した。

Methicillin (DMPPC)-susceptible *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* (MSSA) 25株, DMPPC-resistant *S. aureus* subsp. *aureus* (MRSA) 25株, *Streptococcus pneumoniae* 25株, β -lactamase producing *Haemophilus influenzae* 25株, *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis* 25株, *Pseudomonas aeruginosa* 25株, 計150株。なお, MSSA と MRSA の分類は後記の DMPPC の MIC と ceftizoxime ディスクによるダブルゾーンの観察から, *S. pneumoniae* は benzylpenicilli (PCG) の MIC 値 ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ の株を penicillins (PCs)-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), 同じく $0.1\sim 0.78$ $\mu\text{g/ml}$ を示す株を PCs-intermediate *S. pneumoniae* (PISP), 同じく ≥ 1.56 $\mu\text{g/ml}$ を示す株を PCs-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) に分類した。

2) 嚥下性肺炎原因菌種

嚥下性肺炎の疑いで、なおかつ transtracheal aspiration (TTA) にて採取された気道分泌物由来株を対象としたが、それらの由来株が少なかったため、両性膿瘍、上顎洞および膿胸から穿刺で採取した臨床材料からの検出株を追加し、以下の菌種の株数を抽出した。

Streptococcus intermedius 20 株, *Streptococcus constellatus* 20 株, *Streptococcus anginosus* 10 株, *Gemella morbillorum* 10 株, *Peptostreptococcus anaerobius* 10 株, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 10 株, *Peptostreptococcus micros* 10 株, *Peptostreptococcus prevotii* 10 株, *Bacteroides capillosus* 10 株, *Bacteroides fragilis* 10 株, *Bacteroides thetaiotaomicron* 10 株, *Bacteroides ovatus* 10 株, *Prevotella melaninogenica* 20 株, *Prevotella intermedia* 10 株, *Prevotella oralis* 20 株, *Prevotella loscheii* 10 株, 計 200 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 (AL) に、1993 年までに集載された学名に従った¹¹⁻¹⁴⁾。

2. 薬剤感受性パターン

市中肺炎原因菌種は、sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC 1:2, ファイザー製薬), SBT/cefoperazone (SBT/CPZ 1:1, ファイザー製薬), piperacillin (PIPC, 富山化学), cefazolin (CEZ, 藤沢薬品), cefotiam (CTM, 武田薬品), cefmetazole (CMZ, 三共) は *P. aeruginosa* を除く菌種に、MSSA および MRSA には methicillin (DMPPC, シグマ), *S. pneumoniae* には benzylpenicilli (PCG, 明治製薬) を追加すると共に、*P. aeruginosa* は SBT/CPZ, PIPC, ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ), cefpirome (CPR, ヘキスト・マリオン・ルセル) を試験薬剤にして日本化学療法学会最小発育阻止 (MIC) 濃度測定標準法に従い¹⁵⁾, 10^6 cfu/ml 接種の寒天平板希釈法にて, minimum inhibitory concentration (MIC) を測定した。

嚥下性肺炎原因菌種は、ABPC, SBT/ABPC, SBT/CPZ, CTM, CMZ, clindamycin (CLDM, ファルマシア・アップジョン), erythromycin (EM, ダイナボット) を試験薬剤にして、同学会嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法に従い¹⁶⁾, 10^8 cfu/ml 接種の寒天平板希釈法にて MIC を測定した。

なお、上記の試験薬剤のすべては力価が表示されている標準原末を使用した。

3. β -ラクタマーゼのチェック

Streptococcus spp., *G. morbillorum*, *Peptostreptococcus* spp. を除く供試株の β -ラクタマーゼのチェックを、PCG と CEZ を反応試薬とした acidimetry disc method (β -チェック, ファイザー製薬, 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, 以下では chromogenic method と略), PCG を反応試薬とした iodine method (寒天プレート法, 自家製) の 3 法にてチェックした。そして、acidimetry の PCG と CEZ の双方には陰性であるものの、chromogenic method または iodine method のどちらかもしくは双方に陽性を示した株、さらに acidimetry の PCG または CEZ の片方に陽性であり、chromogenic および iodine method にも陽性を示した株を low producers, acidimetry の PCG と CEZ の双方、および chromogenic と iodine method のいずれにも陽性を示した株を high producers と便宜的に区分した。

4. 交差耐性

Prevotella spp. 60 株に対する SBT/ABPC と CMZ の MIC 相関図を作製し、 β -ラクタマーゼ産生の有無の区分も含めて両薬剤間の交差耐性を検討した。

II. 結 果

1. 市中肺炎原因菌種

1) 薬剤感受性パターン (MIC 測定成績)

Table 1 に示した MSSA に対する試験薬剤の MIC₅₀ と MIC₉₀ は、PIPC を除く 6 薬剤の MIC-Range は感性域に分布していたが、MRSA に対する MIC₉₀ は SBT/ABPC が 50 μ g/ml を示し、他の 6 薬剤はいずれも >100 μ g/ml の高値であった。*S. pneumoniae* の MIC₉₀ は、PCG 0.2 μ g/ml と SBT/ABPC 0.39 μ g/ml の値が低く、次いで SBT/CPZ, PIPC, CEZ が各々 0.78 μ g/ml, CTM 3.13 μ g/ml, CMZ 6.25 μ g/ml であった。

一方、Table 2 に示した β -ラクタマーゼ産生 *H. influenzae* に対する MIC₅₀ は SBT/CPZ 0.05 μ g/ml, SBT/ABPC 0.39 μ g/ml, CTM 0.78 μ g/ml と共に低い値を示していたが、MIC₉₀ では SBT/CPZ と SBT/ABPC の値は低いものの、他の 4 薬剤の値は高く、*M. (B.) catarrhalis* に対する MIC₉₀ は SBT/ABPC, SBT/CPZ, CMZ の値が低かった。そして、*P. aeruginosa* に対する 4 薬剤の MIC₉₀ はいずれも高い値であった。

2) β -ラクタマーゼ試験結果

Table 3 は市中肺炎原因菌種の β -ラクタマーゼ試験結果である。MSSA と MRSA は、双方共に low producers (以下では L と略) に区分した株は各々 88.0 % であり、これらの結果は MSSA では SBT/ABPC と PIPC, MRSA は SBT/ABPC の MIC 分布と相関していた。*H. influenzae* と *M. (B.) catarrhalis* の双方は共に high producers (以下では H と略) に区分した株は 84.0 % と 72.0 % と高い割合であったが、これらの結果は PIPC と CEZ の MIC 分布と相関していた。なお、*P. aeruginosa* の H に区分した株は 36.0 % であったが、H 株に対する試験薬剤の MIC は大部分が高い方

Table 1. Antibacterial activities against clinical isolates MSSA, MRSA and *Streptococcus pneumoniae*

Organism	No. of strains	Antibacterial agent	MICs ($\mu\text{g/ml}$)		
			range	50%	90%
MSSA ^{a)}	25	DMPPC	0.78 ~ 1.56	0.78	1.56
		SBT/ABPC	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.39	1.56
		SBT/CPZ	0.2 ~ 3.13	0.78	1.56
		PIPC	0.2 ~ 50	3.13	25
		CEZ	0.2 ~ 0.78	0.39	0.39
		CTM	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78
		CMZ	0.78 ~ 1.56	0.78	1.56
MRSA ^{b)}	25	DMPPC	12.5 ~ 100	>100	>100
		SBT/ABPC	1.56 ~ 50	25	50
		SBT/CPZ	6.25 ~ >100	>100	>100
		PIPC	25 ~ >100	>100	>100
		CEZ	12.5 ~ >100	>100	>100
		CTM	3.13 ~ >100	>100	>100
		CMZ	6.25 ~ >100	50	>100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25 ^{c)}	PCG	$\leq 0.025 \sim 1.56$	≤ 0.025	0.2
		SBT/ABPC	$\leq 0.025 \sim 3.13$	≤ 0.025	0.39
		SBT/CPZ	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.05	0.78
		PIPC	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.05	0.78
		CEZ	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.05	0.78
		CTM	0.1 ~ 12.5	0.2	3.13
		CMZ	0.78 ~ 25	1.56	6.25

^{a)} methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*

^{b)} methicillin-resistant *S. aureus* subsp. *aureus*

^{c)} penicillin-susceptible (19 strains), penicillin-intermediate (5 strains), penicillin-resistant (1 strain)

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

に分布した。

2. 嚙下性肺炎原因菌種

1) 薬剤感受性パターン

Table 4 に示した *S. milleri* group, *G. morbillosum*, *Peptostreptococcus* spp. に対するセフェム系薬剤 (CEPs) の MIC-Range は長く, MIC₉₀ も高値を示している, 上記に該当する菌種には CEPs 耐性株の割合が高いことが示唆された。さらに, *S. milleri* group と *Peptostreptococcus* spp. には CLDM および EM 高度耐性株が, *G. morbillosum* には EM 中程度耐性株が高い割合であった。なお, *S. milleri* group の *S. intermedius* と *S. constellatus* の薬剤感受性のパターンはほぼ同様であったが, *S. anginosus* の CLDM および EM 高度耐性株は存在するものの, ペニシリン系薬剤 (PCs) と CEPs 耐性株は皆無であり, *S. milleri* group の薬剤感受性パターンは菌種により異なることが示唆された。

Table 5 に示した *Bacteroides* spp. と *Prevotella* spp. に対する試験薬剤の MIC-Range は長く, 双方に多剤耐性株が存在していたが, MIC₉₀ においては *Bacteroides* spp. に対しては SBT/ABPC と SBT/CPZ の値が低く,

Prevotella spp. に対しては SBT/ABPC と CLDM の値が低い結果であった。なお, *Bacteroides* spp. と *Prevotella* spp. に対する ABPC と CTM の MIC が低い方に分布していたのは, 前者は *B. capillosus*, 後者は *P. intermedia* の大部分であった。

2) β -ラクタマーゼ産生試験結果

Table 6 は嚙下性肺炎原因菌種とした *Bacteroides* spp. と *Prevotella* spp. の β -ラクタマーゼ試験結果である。これらは菌種により差のある結果であった。すなわち, *Bacteroides* spp. においては, *B. capillosus* の β -ラクタマーゼ産生株の割合は L に区分した株が 20.0% のみであったが, *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. ovatus* は各々すべての株が β -ラクタマーゼを産生していて, H に区分した株の割合は 100.0%, 90.0%, 100.0% であり, これらを累計した *Bacteroides* spp. の β -ラクタマーゼ産生株の割合は, H 株 72.5%, L 株 7.5% であった。一方, *Prevotella* spp. の β -ラクタマーゼ産生株の割合は, *P. melaninogenica* 95.0%, *P. intermedia* 40.0%, *P. oralis* 75.0%, *P. loscheii* 100.0% であるが, H に区分した株は *P.*

Table 2. Antibacterial activities against clinic isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella subgenus Branhamella catarrhalis* and *Pseudomonas aeruginosa*

Organism	No. of strains	Antibacterial agent	MICs ($\mu\text{g/ml}$)		
			range	50%	90%
<i>Haemophilus influenzae</i>	25 ^{a)}	SBT/ABPC	0.2 ~ 3.13	0.39	1.56
		SBT/CPZ	≤ 0.025 ~ 0.39	0.05	0.39
		PIPC	3.13 ~ >100	100	>100
		CEZ	12.5 ~ >100	50	>100
		CTM	0.39 ~ 12.5	0.78	6.25
		CMZ	3.13 ~ >100	6.25	12.5
<i>Moraxella subgenus Branhamella catarrhalis</i>	25	SBT/ABPC	≤ 0.025 ~ 0.1	≤ 0.025	0.05
		SBT/CPZ	≤ 0.025 ~ 0.2	0.05	0.2
		PIPC	0.05 ~ 12.5	1.56	6.25
		CEZ	0.39 ~ >100	3.13	100
		CTM	0.2 ~ 3.13	0.78	3.13
		CMZ	0.1 ~ 1.56	0.2	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25	SBT/CPZ	0.78 ~ 50	3.13	25
		PIPC	1.56 ~ >100	3.13	>100
		CAZ	0.39 ~ >100	1.56	100
		CPR	1.56 ~ >100	6.25	>100

a) all β -lactamase producing strains

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

Table 3. Results of the β -lactamase-producing test of strains of bacteria isolated from patients with community-acquired pneumonia

Organism	No. of strains	Acidimetry method				Chromogenic method		Iodine method		β -lactamase	
		PCG		CEZ		nitrocefin		PCG		H	L
		(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(%)	(%)
MSSA ^{a)}	25	19	6	0	25	20	5	22	3	0.0	88.0
MRSA ^{b)}	25	18	7	0	25	21	4	22	3	0.0	88.0
<i>Haemophilus influenzae</i>	25 ^{a)}	25	0	21	4	25	0	25	0	84.0	16.0
<i>Moraxella subgenus Branhamella catarrhalis</i>	25	24	1	18	7	25	0	25	0	72.0	28.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25	9	16	25	0	25	0	10	15	36.0	64.0

^{a)} methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*^{b)} methicillin-resistant *S. aureus* subsp. *aureus*^{a)} all β -lactamase producing strains

PCG: benzylpenicillin, CEZ: cefazolin

H: high β -lactamase producers, L: low β -lactamase producers

melaninogenica 90.0 %, *P. intermedia* 0.0 %, *P. oralis* 60.0 %, *P. loscheii* 90.0 % と H 株の割合は菌種により差が認められたが、これらを累計した *Prevotella* spp. の β -ラクタマーゼ産生株の割合は H 株 65.0 %, L 株 15.0 % であり、これらの結果は L および H 株の双方は共に ABPC と CTM の MIC 分布に、H 株は SBT/CPZ と CMZ の MIC と大部分が相関していた。

3. 交差耐性

Fig. 1 は *Prevotella* spp. 4 菌種 60 株に対する SBT/ABPC と CMZ の MIC 相関である。○で囲んでるのは β -ラクタマーゼ非産生株の 12 株、他の 48 株は β -ラクタマーゼ産生株である。両薬剤の MIC は β -ラクタマーゼ産生の 4 株が中心直線上にあるものの、 β -ラクタマーゼ産生の 48 株中の 15 株は中心直線の左上にあって、CMZ の MIC が低い方に、残りの 41 株、すなわち β -ラクタマーゼ非産生の 12 株と β -ラクタマーゼ産生 29 株は中心直線の右下にあって

Table 4. Antibacterial activities against clinical isolates of the *Streptococcus milleri* group, *Gemellamorbilorum* and *Peptostreptococcus* spp.

Organism	No. of strains	Antibacterial agent	MICs ($\mu\text{g/ml}$)		
			range	50%	90%
<i>Streptococcus milleri</i> group	50 ^{a)}	ABPC	$\leq 0.025 \sim 3.13$	≤ 0.025	0.39
		SBT/ABPC	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.05	0.78
		SBT/CPZ	$\leq 0.025 \sim 25$	0.2	3.13
		CTM	0.05 ~ 50	0.39	6.25
		CMZ	0.39 $\sim >100$	3.13	50
		CLDM	$\leq 0.025 \sim >100$	0.05	>100
		EM	$\leq 0.025 \sim >100$	0.1	>100
<i>Gemella morbillorum</i>	10	ABPC	$\leq 0.025 \sim 0.39$	≤ 0.025	0.2
		SBT/ABPC	$\leq 0.025 \sim 0.39$	≤ 0.025	0.39
		SBT/CPZ	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.1	1.56
		CTM	0.05 ~ 3.13	0.1	3.13
		CMZ	0.78 ~ 12.5	1.56	6.25
		CLDM	$\leq 0.025 \sim 1.56$	0.05	0.2
		EM	$\leq 0.025 \sim 50$	0.1	3.13
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	40 ^{b)}	ABPC	$\leq 0.025 \sim 1.56$	≤ 0.025	0.2
		SBT/ABPC	$\leq 0.025 \sim 1.56$	≤ 0.025	0.2
		SBT/CPZ	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.1	1.56
		CTM	$\leq 0.025 \sim 50$	0.39	6.25
		CMZ	0.2 $\sim >100$	0.39	6.25
		CLDM	$\leq 0.025 \sim >100$	≤ 0.025	>100
		EM	$\leq 0.025 \sim >100$	0.05	>100

^{a)} *Streptococcus intermedius* (20 strains), *Streptococcus constellatus* (20 strains), *Streptococcus anginosus* (10 strains).

^{b)} *Peptostreptococcus anaerobius* (10 strains), *Peptostreptococcus asaccharolyticus* (10 strains), *Peptostreptococcus micros* (10 strains), *Peptostreptococcus prevotii* (10 strains).

ABPC: ampicillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin (1: 2), SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone (1: 1), CTM: cefotiam, CMZ: cefmetazole, CLDM: clindamycin, EM: erythromycin

SBT/ABPC の MIC が低い方に分布していた。なお、CMZ の MIC 値 $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ を示した 13 株、および SBT/ABPC の MIC 値 $\geq 1.56 \mu\text{g/ml}$ を示した 9 株はいずれも β -ラクタマーゼ H 株であるが、これらを含めた両薬剤の MIC 分布には相関が低く、*Prevotella* spp. の β -ラクタマーゼ産生株においても両薬剤間に、交差耐性が生じる割合は低いことが示唆された。

III. 考 察

いわゆる市中肺炎と嚥下性肺炎における原因菌の境界は明確ではないが、TTA 採取物の起炎菌を検索した諸家の報告によると、市中肺炎では好気性菌、嚥下性肺炎では嫌気性菌の占める割合が高い^{1-4,8-10)}。Bartlett は市中肺炎と嚥下性肺炎における好気性菌と嫌気性菌の割合を検討し、市中肺炎は好気性菌 72.4 %、嫌気性菌 27.6 %、嚥下性肺炎は好気性菌 15.4 %、嫌気性菌 84.6 % であったが、そこで検出された好気性菌は *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* など、嫌気性菌は microaerophilus GPC

(*S. intermedius*, *S. constellatus*, *G. morbillorum*, etc.), *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. の割合が高かったとしている⁴⁻⁹⁾。我々の今回における検討においては上記を参考としたが、これらの症例においては複数原因菌症例、さらに β -ラクタマーゼ産生株の indirect pathogenicity としての役割なども考慮してみた¹⁷⁻²⁰⁾。

好気性菌の薬剤感受性パターンと β -ラクタマーゼ試験結果は、我々の近年における既報とほぼ同様であった²¹⁻²³⁾。しかし、そこにおける薬剤感受性パターンを主として市中肺炎に対する Empiric therapy での「抗菌スペクトル」としてとらえると、SBT/ABPC の高い有用性が示唆された。すなわち、市中肺炎においては *S. pneumoniae* と *H. influenzae* が起炎菌である割合が高いが²⁴⁾、そこにおいては PISP または PRSP を含む *S. pneumoniae*, β -ラクタマーゼ産生 *H. influenzae*, さらに市中肺炎においては direct and indirect pathogenicity としての β -ラクタマーゼ産生 *M. (B.)*

Table 5. Antibacterial activities against clinical isolates of *Bacteroides* spp. and *Prevotella* spp.

Organism	No. of strains	Antibacteria agent	MICs ($\mu\text{g/ml}$)		
			range	50%	90%
<i>Bacteroides</i> spp.	40 ^{a)}	ABPC	$\leq 0.025 \sim >100$	25	>100
		SBT/ABPC	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.39	3.13
		SBT/CPZ	0.05 ~ 6.25	0.78	3.13
		CTM	0.1 $\sim >100$	>100	>100
		CMZ	0.39 $\sim >100$	3.13	100
		CLDM	$\leq 0.025 \sim >100$	0.2	>100
		EM	$\leq 0.025 \sim >100$	3.13	>100
<i>Prevotella</i> spp.	60 ^{b)}	ABPC	$\leq 0.025 \sim >100$	0.39	>100
		SBT/ABPC	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.2	1.56
		SBT/CPZ	$\leq 0.025 \sim 25$	0.39	6.25
		CTM	0.05 $\sim >100$	50	>100
		CMZ	0.1 $\sim >100$	0.2	12.5
		CLDM	$\leq 0.025 \sim >100$	≤ 0.025	1.56
		EM	$\leq 0.025 \sim >100$	0.1	>100

^{a)} *Bacteroides capillosus* (10 strains), *Bacteroides fragilis* (10 strains), *Bacteroides thetaiotaomicron* (10 strains), *Bacteroides ovatus* (10 strains).

^{b)} *Prevotella melaninogenica* (20 strains), *Prevotella intermedia* (10 strains), *Prevotella oralis* (20 strains), *Prevotella loscheii* (10 strains).

ABPC: ampicillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin (1:2), SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone (1:1), CTM: cefotiam, CMZ: cefmetazole, CLDM: clindamycin, EM: erythromycin

Table 6. Results of the β -lactamase-producing test for *Bacteroides* spp. and *Prevotella* spp. isolated from patients with aspiration pneumonia

Organism	No. of strains	Acidimetry method				Chromogenic method		Iodine method		β -lactamase	
		PCG		CEZ		nitrocefin		PCG		H	L
		(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(%)	(%)
<i>Bacteroides capillosus</i>	10	0	10	1	9	2	8	2	8	0.0	20.0
<i>Bacteroides fragilis</i>	10	10	0	10	0	10	0	10	0	100.0	0.0
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	10	9	1	10	0	10	0	10	0	90.0	10.0
<i>Bacteroides ovatus</i>	10	10	0	10	0	10	0	10	0	100.0	0.0
<i>Bacteroides</i> spp.	40	29	11	31	9	32	8	32	8	72.5	7.5
<i>Prevotella melaninogenica</i>	20	18	2	19	1	19	1	19	1	90.0	5.0
<i>Prevotella intermedia</i>	10	0	10	2	8	4	6	2	8	0.0	40.0
<i>Prevotella oralis</i>	20	12	8	15	5	15	5	15	5	60.0	15.0
<i>Prevotella loscheii</i>	10	9	1	10	0	10	0	10	0	90.0	10.0
<i>Prevotella</i> spp.	60	39	21	46	14	48	12	46	14	65.0	15.0

PCG: benzylpenicillin, CEZ: cefazolin

H: high β -lactamase producers, L: low β -lactamase producers

catarrhalis に対する強い抗菌活性が示唆されたからである¹⁸⁾。次に microaerophilus GPC と嫌気性菌の結果であるが、*S. milleri* group, *G. morbillorum*, *Peptostreptococcus* spp. が示した薬剤感受性パターンは、PISP または PRSP を含む *S. pneumoniae* と α -streptococci のそれときわめて類似しており²⁵⁾、そこに

おける薬剤感受性パターンは PCs よりも CEPs の MIC が高い方に分布していたこと、EM と CLDM 耐性株の割合が高いことが特徴であり、*S. pneumoniae* と共存しているこれらの菌種においては、相互に薬剤耐性遺伝子を共有もしくは伝達し得ることも考えられる。なお、*S. milleri* group の *S. intermedius* と *S. constella-*

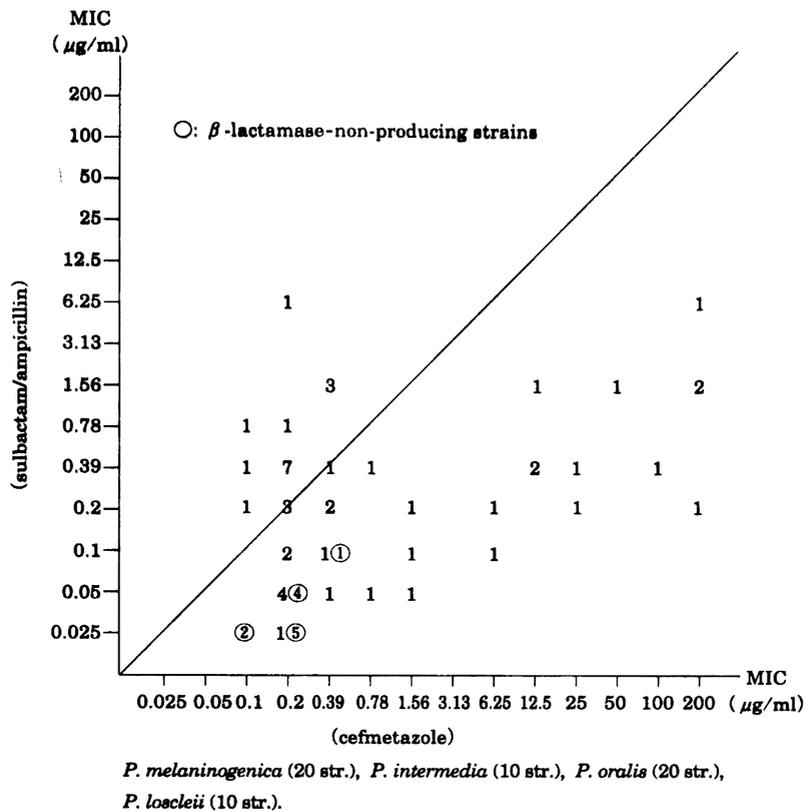


Fig. 1. Correlations between minimum inhibitory concentrations of sulbactam/ampicillin and cefmetazole for *Prevotella* spp. (60 strains).

tus の薬剤感受性パターンは上記と同様であったが、*S. anginosus* の β -ラクタム系薬剤低感受性または耐性株は皆無であった。1938 年の AL に集載されている Smith らが命名した *S. anginosus* は β -hemolysin を産生するが¹³⁾、 β -hemolysin の産生機構と penicillin-binding proteins (PBPs) の変異は拮抗するという考え方もあることから²⁶⁾、*S. milleri* group を薬剤感受性パターンを除外して「同一菌種」として扱うことは慎重であるべきと考えられる。

Bacteroides spp. と *Prevotella* spp. の β -ラクタマーゼ産生株の割合は高かった。Finegold はヒトの嫌気性菌感染症からの検出菌を疾患別に分類しているが、*Bacteroides* spp. と *Prevotella* spp. は β -ラクタマーゼ産生株の割合が高いと指摘している¹⁰⁾。ヒトの肺炎に *Bacteroides* spp. と *Prevotella* spp. が直接の起炎菌 (direct pathogenicity) として、どの程度に関与するかは今後の検討課題であるが、これらの菌種、なかでも大部分の *Prevotella* spp. と一部の *Bacteroides* spp. は口腔内や上気道の有力な常在菌であることを考えると¹⁰⁾、*Prevotella* spp. などが産生する β -ラクタマーゼが indirect pathogenicity となり得ることは十分に考えられる。そこで我々が示した *Bacteroides* spp. と *Prevotella* spp. の薬剤感受性パターンを振り返ってみると、ABPC と CEPs には β -ラクタマーゼ産生株に

対する MIC が上昇する結果であった。そして、我々が今回便宜上の区分とした H と L の区分においては、CEPs の MIC は相関を示した。この区分が酵素活性と量的に相関するかは分からないが、酵素のスペクトルを考えるうえでは参考にはできるとと思われる²⁷⁾。なお、 β -ラクタマーゼ産生 *Bacteroides* spp. と *Prevotella* spp. に対する MIC は、SBT/ABPC と SBT/CPZ の MIC が低い方に分布していた。この結果はこれらの菌種が産生する β -ラクタマーゼに対する SBT の阻害効果の反映と考えられる。

Finegold は、嫌気性菌の耐性菌と β -ラクタマーゼ産生株の割合から抗生物質の期待度を示していて、*Pepto-streptococcus* spp. と *B. fragilis* group に 95.0% 以上は前者に対しては SBT/ABPC, SBT/CPZ, 各種の CEPs, imipenem (IPM), 後者に対しては SBT/ABPC, SBT/CPZ, tazobactam/piperacillin, IPM を挙げているが、CLDM の有用性は双方に対して 70.0~84.0% としている¹⁰⁾。そこで我々が示した *S. milleri* group, *Peptostreptococcus* spp., *B. fragilis* group, *Prevotella* spp. に対する試験薬剤の MIC₉₀ は SBT/ABPC の値がもっとも低い方に分布しており、CEPs の MIC が高値を示した β -ラクタマーゼ H 産生株に対する SBT/ABPC と SBT/CPZ の MIC は低い方に分布していて、Finegold の指摘と同様であった。

以上のように、市中肺炎と嚥下性肺炎に関与し得る菌種の薬剤感受性パターンは耐性菌の現状を反映していること、多くの菌種が産生する β -ラクタマーゼはindirect pathogenicityの有効な1つとなり得る可能性も考えられることから³⁰⁾、市中肺炎および嚥下性肺炎に対するEmpiric therapyにおいては、これらを総合して投与薬剤を選択することが大切である。

この論文は第44回日本化学療法学会総会において、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) 中田紘一郎, 坪井永保: 呼吸器感染症の診断, 治療の基本的な考え方と進め方。Medical Practice 12: 1382~1394, 1995
- 2) 島田 馨, 佐藤京子: 嫌気性菌感染症。感染症学—基礎と臨床—上田 泰, 五島瑳智子, 板崎利一, 清水喜八郎, 松本文夫編集, P.1055~1056, メディカルビュー社, 東京, 1982
- 3) 長瀬隆英: 誤嚥性肺炎。臨床医 22 (増刊号): 1050~1051, 1996
- 4) Bratlett J G, Gorbach S L, Finegold S M: The Bacteriology of Aspiration Pneumonia. The American J. Med 55: 202~207, 1974
- 5) 紺野昌俊: 日本臨床微生物学会 第2回教育セミナー資料 P.1~9, 1995
- 6) 紺野昌俊: MRSAの疫学。MRSA感染症のすべて(紺野昌俊 編)。P.15~77, 医薬ジャーナル社, 東京・大阪, 1991
- 7) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 他: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討。IV.グラム陰性桿菌その3。Chemotherapy 38: 1033~1038, 1990
- 8) Hill M K, Sanders C V: Anaerobic Disease of the Lung. Infection Disease Clinics of North America 5: 453~466, 1991
- 9) Bartlett J G: Anaerobic Bacterial Infections of the Lung and Pleural Space. Clinical Infection Disease 16 (Suppl. 4): S 248~255, 1993
- 10) Finegold S M: Anaerobic Infections in Humans; An Overview. Anaerobe 1: 3~9 (1995 Academic Press), 1995
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 小迫芳正: 1933年に正式に発表された細菌名。日本細菌学雑誌 49: 485~502, 1994
- 15) 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
- 16) 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
- 17) Maddocks J L, May R J: "indirect pathogenicity" of penicillinase-producing enterobacteria in chronic bronchi infections. Lancet i: 793~795, 1969
- 18) Brook I: Direct and Indirect pathogenicity of *Branhamella catarrhalis*. Drugs 31 (Suppl 3): 97~102, 1986
- 19) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 他: 気道の常在細菌叢が産生する β -ラクタマーゼに関する検討。第1報。上気道。Chemotherapy 39: 961~967, 1991
- 20) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 他: 下気道感染症における喀痰中の β -ラクタマーゼの検出とその動向に関する検討。Chemotherapy 42 (Suppl. 2): S 126~S 134, 1994
- 21) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 他: 臨床分離株に対する Sulbactam/Ampicillin の抗菌活性。Jap. J. Antibiotics 48: 529~546, 1995
- 22) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 他: β -ラクタマーゼ産生臨床分離株に対する Sulbactam と Ampicillin, Cefoperazone との抗菌協力作用。微量液体希釈法を応用した成績。Jap. J. Antibiotics 43: 1214~1224, 1990
- 23) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 他: 近年に検出した臨床分離株の β -ラクタマーゼ産生性。Jap. J. Antibiotics 48: 421~426, 1995
- 24) 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—「疾患別(検体別)の推定起炎菌。B.細菌性感染症の主な推定起炎菌。1.上気道感染症。」P.160, (株)ユニオンエース, 東京, 1995
- 25) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 他: 近年に検出した臨床分離株に対する Aspoxicillin の抗菌活性。Jap. J. Antibiotics 46: 295~309, 1993
- 26) Neu H C: β -ラクタマーゼ系薬に対する菌の耐性。— β -ラクタマーゼ, 細胞壁透過性およびペニシリン結合蛋白—。 β -ラクタム系薬(上田 泰, 清水喜八郎共編) P.60~76, 南江堂(東京), 1987
- 27) 荒川宜親: 拡張型基質特異性を示す β -ラクタマーゼの出現。化学療法の領域 Vol.12, No 7: 1227~1236, 1996
- 28) 出口浩一, 古口昌美, 鈴木由美子, 他: 近年に検出した臨床分離株に対する Meropenem の抗菌活性。多数菌種多数株を対象とした成績。Jap. J. Antibiotics 49: 175~193, 1996
- 29) 鈴木由美子, 石原理加, 石井由紀子, 他: 近年に検出した臨床分離株に対する cefodizime の経年的抗菌活性。Jap. J. Antibiotics 投稿中。
- 30) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 他: 市中の下気道感染症における喀痰中の β -lactamaseに関する検討。Jap. J. Antibiotics 47: 161~169, 1994

The drug susceptibility pattern of the presumed etiologic agents of community-acquired pneumonia and aspiration pneumonia

Koichi Deguchi¹⁾, Yumiko Suzuki¹⁾, Rika Ishihara¹⁾, Yukiko Ishii¹⁾,
Arisa Nakazawa¹⁾, Yoshihiro Matsumoto²⁾, Chisato Nishinari²⁾
and Yutaka Nakane²⁾

¹⁾ Section of Studies and ²⁾ Clinical Laboratory, The Second Department, Tokyo Clinical Research Center,
14-4 Senjunaka-machi, Adachi-ku, Tokyo 120, Japan

The drug susceptibility pattern and frequency of detection of β -lactamases-producing strains were investigated in probable causative organisms among clinical isolates obtained in our laboratory in 1995 mainly cases of from community-acquired pneumonia and aspiration pneumonia. The results are summarized as follows;

1. The detection frequency of β -lactamase-producing strains were high against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) of *S. aureus* subsp. *aureus*, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) of *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis*, and multiple drug resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* were a large. When the drug susceptibility pattern was antibacterial spectrum of Empiric therapy against mainly community-acquired pneumonia, sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) appeared to be high effective. Because, the MIC₉₀ of SBT/ABPC was low against *S. pneumoniae* including PRSP, β -lactamase-producing *H. influenzae* and *M. (B.) catarrhalis*.

2. The drug susceptibility pattern of microaerophilus gram-positive cocci (*Streptococcus milleri* group, *Gemella morbillorum*), *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp. and *Prevotella* spp. suggested that the detection frequency of cephem (CEP)-, erythromycin (EM)- and clindamycin (CLDM)-resistant strains was high against in the *S. milleri* group, *Peptostreptococcus* spp. and *Bacteroides* spp., and that the detection on frequency of CEP- and EM-resistant strains were high among *G. morbillorum* and *Prevotella* spp.. The detection frequency of β -lactamase-producing strains was 80.0 % among *Bacteroides* spp. and *Prevotella* spp., and the MIC₉₀ of SBT/ABPC and sulbactam/cefoperazone was lowest among *Bacterioides* spp. and *Prevotella* spp.. When the MIC₉₀ of the test drugs against those bacterial species made the drug susceptibility pattern, the distribution of SBT/ABPC was low.