

【原著・臨床】

菌性感染症から分離された検出菌の各種抗菌薬に対する薬剤感受性

齋藤かおり¹・金子 明寛²・高倉 淳²・荒井 育子²・松崎 薫³・小林 寅喆³¹仁厚会病院歯科口腔外科*²東海大学医学部口腔外科³三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

(平成12年10月31日受付・平成12年11月10日受理)

糖尿病患者にみられた、ガス産生菌による頬部膿瘍の1例の経過と菌性感染症の起炎菌に対する薬剤感受性試験を報告する。症例は56歳、男性で血糖値は554 mg/dL、HbA1cは12.2%と高値であった。CTでは右側の腫脹、側頭筋部皮下より頬部皮下にかけてガス像が認められた。切開排膿、拔牙を行い panipenem/betamipron (PAPM) および clindamycin (CLDM) を併用し炎症症状は軽快した。検出菌は *Streptococcus constellatus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium* および嫌気性グラム陽性桿菌 (ANGPR) であった。また、最近の菌性感染症からの分離菌と薬剤感受性を調べたところ、51症例から、219菌株検出され、好気性菌が42%、嫌気性菌が58%であった。もっとも多く検出されたのが、*Prevotella* spp. および *Porphyromonas* spp., 次いで *Peptostreptococcus* spp., oral Streptococci であった。Ampicillin (ABPC), flomoxef (FMOX), clarithromycin および azithromycin に対し、MIC の大きい *Streptococcus mitis* 株が認められた。*S. mitis* に対する被検各抗菌薬の抗菌力は faropenem (FRPM) > cefditoren > ABPC > FMOX の順であった。*Prevotella intermedia* は FRPM を除く β -ラクタム薬に対して耐性株が認められた。

Key words: 頬部蜂巣炎, 糖尿病, 菌性感染症, ガス産生菌, 薬剤感受性

菌性感染症から高頻度に分離される oral Streptococci および *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp. などの嫌気性菌は、ペニシリンをはじめとする各種 β -ラクタム薬に耐性化傾向が認められている。フルオロキノロン系抗菌薬耐性菌の増加も問題になっていることは周知のことである。これら耐性化が、重症化、難治化の1つの要因になっていると考えられる。しかし最近、歯科領域から分離された菌に対する各種抗菌薬の抗菌力を検討した報告はみあたらない。難治化の要因は、細菌側の因子だけでなく、宿主の因子も当然考えられる。そこで、糖尿病患者にみられた、ガス産生菌による頬部膿瘍の1例の経過と菌性感染症から1998年~2000年までに分離された起炎菌に対する薬剤感受性試験をあわせて報告する。

I. 症例および材料と方法

1. 症 例

患者: 56歳、男性

主訴: 右側頭部から頬部にかけての腫脹

既往歴: 糖尿病, 高血圧症

家族歴: 特記すべきことなし

嗜好品: 飲酒, 焼酎2合/日, 喫煙20本/日

現病歴: 平成12年1月8日ごろから、右上顎智歯部の疼痛を自覚し、近医歯科にて加療を受け、1月12日に、切開排膿術を行ったが軽快せず、1月17日に紹介来院

した。頬部蜂巣炎の診断で緊急入院となった。患者は15年前より糖尿病、高血圧症がみられたが、糖尿病は服薬指示にしたがわず、自己判断で過ごしていた。また、左目は増殖性網膜症にてほぼ失明状態であり、両下肢神経障害を併発していた。

入院時理学所見は、身長158 cm, 体重48 kg, 体温37.3℃, 血圧150/94, mmHg, 意識清明であったが全身倦怠感が認められた。右側の頬部から側頭部、頸部、眼瞼周囲の著しい腫脹により右開眼困難であった。反対側の視力消失と右眼瞼部腫脹により、自力歩行は困難であった。開口は1横指以下であった。

入院時検査所見をTable 1に示す。白血球数が12,600/ μ L, CRPは36.8 mg/dLと強い炎症反応が認められた。血糖値は554 mg/dL, HbA1cは12.2%と高値であった。Alb 2.4 g/dL, BUN 69.3 mg/dL, Cre 0.9 mg/dL 尿タンパク(++), 尿糖(++++)、ケトン体は(-)であった。

入院時のCT写真をFig. 1に示す。右側の腫脹、側頭筋部皮下より頬部皮下にかけてガス像が認められた。上顎洞および頸部の隙への炎症波及は認められなかった。

入院後経過をFig. 2に示す。入院時より内科対診し、血糖コントロールを行った。インシュリン(ヒューマリンR)は当初40単位、以後10単位前後で血糖値のコ

ントロール可能であった。抗菌薬は panipenem/betamipron (PAPM) を 1g/日 で開始し、第 2 病日より clindamycin (CLDM) 1.8g/日 を 8 日間併用し、以後 cefpirome (CPM) 2g/日 を 4 日間併用し、12 日間で抗菌薬は終了した。第 1 病日に右側頭部および頬部の切開排膿術を行うと共に、原因の上顎智歯を抜歯した。切開排膿術後、炎症症状はしだいに軽快し、第 6 病日には CRP は 9.4 mg/dL と低下し、抗菌薬終了後は局所洗浄のみで対応し、排膿は第 20 病日まで継続したが炎症症状の増悪はなく排膿の量もしだいに減少した。約 2 か月半後の 4 月 1 日に軽快退院となった。入院時の閉塞膿瘍からの検出菌および薬剤感受性の結果を Table 2 に示した。*Streptococcus constellatus* は 3 薬剤に対して感受性であった。*Klebsiella pneumoniae* は ampicillin (ABPC) の MIC は 100 μ g/mL, PAPM 0.39 μ g/mL であった。嫌気性菌の *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp. および嫌気性グラム陽性桿菌 (ANGPR) は 3 薬剤に感受性であった。

Table 1. Laboratory findings on admission

Blood Chemistry		CBC	
GOT	27 mg/dL	WBC	12.6 $\times 10^3$ / μ L
GPT	27 mg/dL	RBC	424 $\times 10^3$ / μ L
ALP	268 mg/dL	Hb	13.7 g/dL
TP	5.4 g/dL	Ht	39.4%
Alb	2.4 g/dL	Plt	20.1 $\times 10^3$ / μ L
BUN	69.3 mg/dL	Serological test	
Cre	0.9 mg/dL	CRP	36.8 mg/dL
Na	122 mEq/L	Urinalysis	
K	5.7 mEq/L	pH	6.0
Cl	84 mEq/L	Glucose	(++++)
FBS	554 mg/dL	Protein	(++)
HbA1c	12.2%	Ketone	(-)
		Occult blood	(+)

2. 菌性感染症からの分離菌と薬剤感受性

1) 検体採取と分離方法

1998 年 1 月から 2000 年 5 月までに東海大学医学部口腔外科を受診し、閉塞膿瘍を有した急性菌性感染症 51 症例から、18 G の針による穿刺吸引を行い検体を採取した。得られた検体はシードチューブ[®] (栄研) に挿入し、三菱化学ビーシーエル化学療法室で分離培養を行った。培地はコロンビアヒツジ血液寒天培地 (BBL), チョコレート II 寒天培地 (BBL) およびアネロコロンビアウサギ血液寒天培地 (BBL) を用い、コロンビア羊血液寒天培地 (BBL) チョコレート II 寒天培地は 35 $^{\circ}$ C, CO₂ 10% で 48 時間, アネロコロンビアウサギ血液寒天培地は, 35 $^{\circ}$ C で 3~7 日間嫌気培養を行った。菌の同定は api STREP (bioMerieux) および VITEK system (bioMerieux) を用いた。

2) 薬剤感受性試験

① 試験菌株

219 菌株検出されたなかから、菌性感染症の主要な起炎菌である以下の 5 菌種を被検菌とした。

S. constellatus 45 株, *Streptococcus mitis* 32 株, *Peptostreptococcus micros* 78 株, *Peptostreptococcus anaerobius* 18 株, *Prevotella intermedia* 37 株。

② 使用抗菌薬

使用抗菌薬は ABPC (明治製薬), cefditoren (CDTR, 明治製薬), flomoxef (FMOX, 塩野義製薬), faropenem (FRPM, 山之内製薬), clarithromycin (CAM, 大正製薬), azithromycin (AZM, ファイザー製薬) および levofloxacin (LVFX, 第一製薬) を用いた。

③ MIC の測定

MIC の測定は日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法で行った。

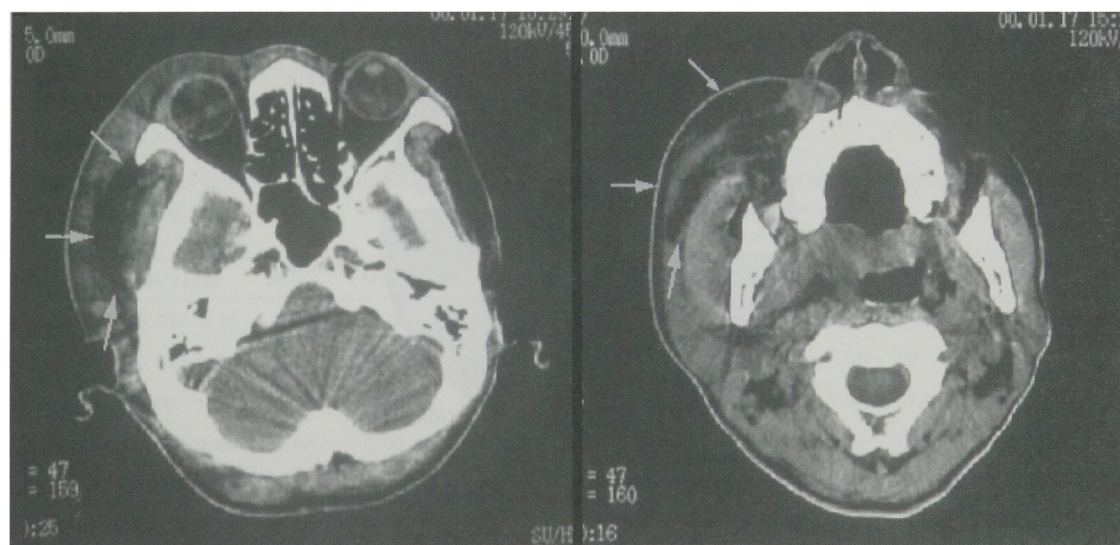


Fig. 1. CT scan on admission.

II. 結 果

1. 歯性感染症からの分離菌

51 症例から 219 菌株が検出され、好気性菌が 42%、嫌気性菌が 58% であった (Fig. 3)。もっとも多く検出されたのが、*Prevotella* spp. および *Porphyromonas* spp., 次いで *Peptostreptococcus* spp., oral Streptococci であった。oral Streptococci のなかでは、*S. intermedius* および *S. constellatus* が約半数を占めた。好気性グラム陰性菌の検出頻度は 6% であった。

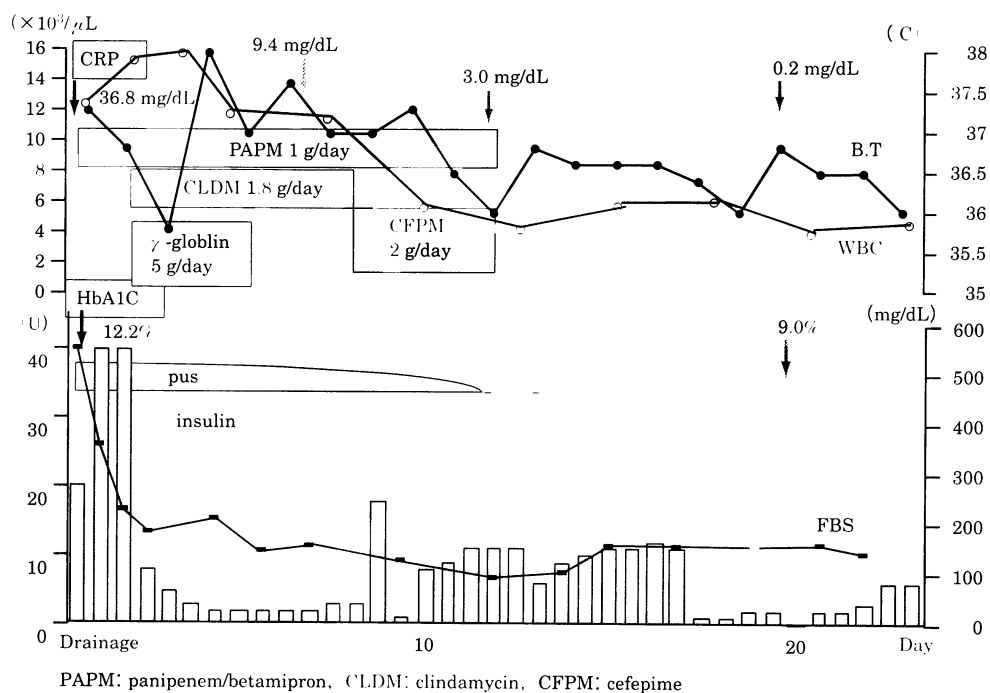
2. 薬剤感受性試験

S. constellatus, *S. mitis*, *P. micros*, *P. anaerobius* および *P. intermedia* に対する各種薬剤の抗菌力を

Tables 3~7 に示す。*S. mitis* では、被検抗菌薬に対する感受性を示す *S. constellatus* とは異なり、ABPC,

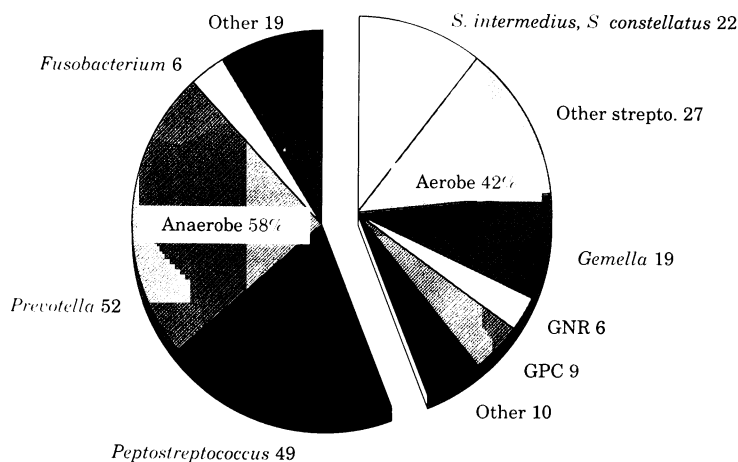
Table 2. MIC of antibiotics on organisms isolated from closed abscess

Organisms	MIC (μg/mL)		
	ampicillin	panipenem/ betamipron	clindamycin
<i>Streptococcus constellatus</i>	0.10	≤0.025	≤0.025
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100	0.39	>100
<i>Peptostreptococcus micros</i>	0.10	≤0.025	0.10
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0.20	≤0.025	≤0.025
<i>Propionibacterium acnes</i>	0.78	0.05	0.10
ANGPR	0.39	0.05	≤0.025



PAPM: panipenem/betamipron, CLDM: clindamycin, CFPM: cefepime

Fig. 2. Clinical course.



Note: Figures indicate numbers of strains

Fig. 3. Organisms isolated from odontogenic infection (51 case, 219 strains).

FMOX, CAM および AZM に対し MIC の大きい株が認められた。検討を行った β -ラクタム薬の *S. mitis* に対する抗菌力は FRPM>CDTR>ABPC>FMOX であった。*P. intermedia* では、FRPM を除く β -ラクタム薬に対し耐性株が認められた。CAM, AZM および LVFX でも MIC の高い株が認められた。

III. 考 察

糖尿病患者に重篤な菌性感染症が発症した報告は数多

Table 3. MIC of antibiotics on *Streptococcus constellatus* isolated from odontogenic infection

Drug	MIC range	MIC: (μ g/mL)		
		MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
Ampicillin	0.05 -0.78	0.39	0.39	0.39
Cefditoren	0.05 -0.20	0.20	0.20	0.20
Flomoxef	0.39 -3.13	1.56	1.56	1.56
Faropenem	≤ 0.025 -0.05	0.05	0.05	0.05
Clarithromycin	≤ 0.025 -3.13	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05
Azithromycin	≤ 0.025 -50	0.10	0.10	0.10
Levofloxacin	0.20 -0.78	0.39	0.78	0.78

Table 4. MIC of antibiotics on *Streptococcus mitis* isolated from odontogenic infection

Drug	MIC range	MIC: (μ g/mL)		
		MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
Ampicillin	≤ 0.025 - 12.5	0.20	0.39	1.56
Cefditoren	≤ 0.025 - 1.56	0.05	0.20	0.78
Flomoxef	0.20 - 25	0.39	1.56	3.13
Faropenem	≤ 0.025 - 0.78	≤ 0.025	0.05	0.10
Clarithromycin	≤ 0.025 - >100	0.05	3.13	6.25
Azithromycin	≤ 0.025 - >100	0.10	3.13	25
Levofloxacin	0.39 - 6.25	0.78	0.78	1.56

Table 5. MIC of antibiotics on *Peptostreptococcus micros* isolated from odontogenic infection

Drug	MIC range	MIC: (μ g/mL)		
		MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
Ampicillin	≤ 0.025 -0.39	0.05	0.10	0.20
Cefditoren	≤ 0.025 -0.78	0.20	0.39	0.39
Flomoxef	0.05 -1.56	0.10	0.20	0.39
Faropenem	≤ 0.025 -0.20	0.05	0.05	0.05
Clarithromycin	≤ 0.025 -3.13	0.78	0.78	1.56
Azithromycin	≤ 0.025 -3.13	0.78	0.78	1.56
Levofloxacin	0.05 -6.25	0.39	0.78	0.78

く見られる^{1,4)}。ガス産生を伴う深頸部蜂窩織炎、壊死性縦隔炎も菌性感染症が原因であることが多い⁵⁻⁷⁾。これらの起炎菌は、菌性感染症から高頻度に分離される *Streptococcus* spp. および *Bacteroides* spp.⁸⁾と報告されている。すなわち *S. intermedius*, *S. constellatus* および *Prevotella* spp. など菌性感染症の主要菌種が原因と考えられる。本症例でも右側の側頭筋部皮下より頬部皮下にかけて CT 検査においてガス像が確認されたが、頸部の隙への炎症波及は認められなかった。起炎菌の 1 つに *S. constellatus* が認められ諸家^{9,10)}の報告と同様であった。本症例では *Prevotella* spp. は検出されず、*Peptostreptococcus* spp. および *Propionibacterium* spp. および ANGPR のみが検出されたことから、ガス産生菌は *S. constellatus* と推測された。

コントロール不良の糖尿病で、入院時、36.8 mg/dL と強い炎症反応が認められた疾患であったが、頸部の深部隙へ炎症が波及せずに、速やかに軽快した。この理由は、早期に切開排膿術および原因菌の抜菌を行えたことと、PAPM および CLDM の併用が効果的であったと考えられた。

1998 年から 2000 年の教室保存 219 菌株の検討では、検出傾向はこれまでの報告¹¹⁾と同様で、oral Streptococci, *Prevotella* spp. および *Peptostreptococcus*

Table 6. MIC of antibiotics on *Peptostreptococcus anaerobius* isolated from odontogenic infection

Drug	MIC range	MIC: (μ g/mL)		
		MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
Ampicillin	≤ 0.025 -0.39	0.05	0.10	0.10
Cefditoren	≤ 0.025 -6.25	3.13	6.25	6.25
Flomoxef	0.05 -0.78	0.20	0.39	0.39
Faropenem	≤ 0.025 -0.78	0.20	0.39	0.39
Clarithromycin	≤ 0.025 -6.25	0.05	0.10	0.39
Azithromycin	≤ 0.025 -0.78	0.39	0.39	0.78
Levofloxacin	0.10 -1.56	0.39	0.78	0.78

Table 7. MIC of antibiotics on *Prevotella intermedia* isolated from odontogenic infection

Drug	MIC range	MIC: (μ g/mL)		
		MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
Ampicillin	0.05 - >100	6.25	>100	>100
Cefditoren	0.39 - >100	25	>100	>100
Flomoxef	0.20 - >100	1.56	25	50
Faropenem	≤ 0.025 -0.78	0.05	0.10	0.20
Clarithromycin	0.10 -50	0.10	0.20	0.20
Azithromycin	0.10 -100	0.20	0.39	0.39
Levofloxacin	0.39 -50	0.39	0.39	0.78

spp. が主な起炎菌であった。本研究で実施した薬剤感受性試験の成績では FRPM が強い抗菌力を示すことが示唆された。

本症例のような嫌気性菌感染症では *Prevotella* spp. が起炎菌であることが多く、 β -ラクタマーゼの産生による薬剤の不活化が問題となる。松崎ら¹²⁾は *Porphyromonas gingivalis* は β -ラクタマーゼ産生株は少ないが、*Prevotella melaninogenica* および *P. intermedia* は産生株が多く、*P. intermedia* の産生するペニシリンーゼは誘導産生能が高く、*P. melaninogenica* は構成的産生株で両者は性質が異なると報告している。今回の薬剤感受性試験の結果は、従来の報告¹³⁾と著明な違いは認められなかったが、*Peptostreptococcus* 属において、*P. anaerobius* で CDTR の MIC₉₀ および MIC₅₀ が 3.13 および 6.25 $\mu\text{g/mL}$ と 1992 年の菌性感染症由来株¹³⁾と比較すると軽度上昇していたことは注目すべきことで、今後監視が必要である。菌性感染症由来株とは異なるが、佐野ら¹⁴⁾は cefditoren に対する感受性サーベランスで 1995 年以降の *Peptostreptococcus* 属に対する MIC₉₀ は 6.25 $\mu\text{g/mL}$ と報告している。他のセフェム系薬剤の 1998 年から 99 年の分離株に対する MIC₉₀ は cefdinir および cefteram が 6.25 $\mu\text{g/mL}$ 、cefpodoxime が 25 $\mu\text{g/mL}$ 、cefixime が 50 $\mu\text{g/mL}$ および cefaclor が 100 $\mu\text{g/mL}$ というずれの抗菌薬も高い MIC 値であった。

LVFX も耐性化が問題となっている^{15,16)}が、今回のわれわれの集計ではいずれの菌種でも高度耐性株は認められなかった。

文 献

- Harrison G A, Schultz T A, Schaberg S J: Deep neck infection complicated by diabetes mellitus. *Oral Surg* 53: 133~137, 1983
- 後藤文雄, 大賀康磨, 緒方昌之, 他: 糖尿病患者にみられた菌性感染症の 1 例. 菌薬療法 10: 67~73, 1991
- 藤田善教, 菅田辰海, 明見能成, 他: 縦隔に波及した菌性頸部蜂窩織炎の 2 例. 日口外誌 44: 586~588, 1998
- 川越浩就, 吉位 尚, 大塚芳基, 他: 下顎智歯の抜歯後感染から頸部ガス壊疽に至り死亡した 1 例. 菌薬療法 18: 139~143, 1999
- 吉木隆幸, 椎木 一雄, 内藤博之, 他: 菌性感染症より発症した下行性壊死性縦隔炎の 1 例. 日口外誌 46: 184~186, 2000
- Wheatley M J, Strling M C, Kirsh M M, et al.: Descending necrotizing mediastinitis: transcervical drainage is not enough. *Ann Thorac Surg* 49: 780~784, 1990
- Brunelli A, Sabbatini A, Catalini G, et al.: Descending necrotizing mediastinitis: surgical drainage and tracheostomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122: 1326~1329, 1996
- Ruiz C C, R-Labajo A D, Vilas I Y, et al.: Thoracic complications of deep situated Serous neck infections. *J Craniomaxillofac Surg* 21: 76~81, 1993
- 吉田陽一, 角田隆規, 佐藤誠宏, 他: 下顎智歯周囲炎より頸部壊死性筋膜炎を引き起こした 1 例. 日口外誌 46: 178~180, 2000
- 西村栄高, 吉位 尚, 大塚芳基, 他: 菌性感染症に继发した副咽頭隙膿瘍に敗血症を合併した 1 例. 日口外誌 46: 181~183, 2000
- 金子明寛, 山根伸夫, 椎木 一雄, 他: 口腔外科領域感染症における検査試料の品質, 臨床的重要度と原因菌検出率との関連性について. 日化療会誌 45: 982~986, 1997
- 松崎 薫, 小林寅詔, 金子明寛, 他: 歯科口腔外科領域感染症から分離された嫌気性菌とその β -lactamase について. 菌薬療法 18: 66~71, 1999
- 金子明寛, 佐々木次郎, 森島 丘, 他: Cefditoren pivoxil (ME 1207) 多施設臨床試験の臨症分離株に対する細菌学的検討. 菌薬療法 11: 124~140, 1992
- 佐野和三, 池野廣幸, 横澤光博: 臨床分離株の cefditoren に対する感受性サーベランス. 日化療会誌 48: 383~395, 2000
- 金山明子, 島津光伸, 長谷川美幸, 他: 臨床材料からのニューキノロン薬耐性 *Neisseria gonorrhoeae* の直接検出法の検討. 日化療会誌 47: 329~334, 1999
- 金子明寛, 佐々木次郎, 島津光伸, 他: Oral streptococci のニューキノロン薬耐性化に関する検討. 日化療会誌 46: 319~323, 1999

Clinical isolates from odontogenic infections and their antibiotic susceptibilities

Kaori Saito¹⁾, Akihiro Kaneko²⁾, Atushi Takakura¹⁾, Ikuko Arai²⁾,
Kaoru Matuzaki³⁾ and Intetsu Kobayashi³⁾

¹⁾Department of Dentistry and Oral Surgery, Jinkoukai Hospital, 3-8-11

Nakamachi Atugi, Kanagawa, Japan

²⁾Department of Oral Surgery, Tokai University School of Medicine

³⁾Chemotherapy Division, Mitsubishi Kagaku ILC, Inc.

A 56-year-old man with poorly controlled diabetes mellitus contracted buccal cellulitis due to pericoronitis of the right upper third molar. His blood sugar was 554 mg/dL, and HbA_{1c} 12.2%. He immediately underwent surgical drainage and tooth extraction and received pampicillin/betamipron (PAMP), clindamycin (CLDM) and γ -globulin. The postoperative course was uneventful, and no recurrence was observed. *Streptococcus constellatus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium* and anaerobic gram-positive rod, (ANGPR) were isolated from pus.

Bacteriological examination in odontogenic infections.

We identified 219 strains of causative organisms in 51 cases of odontogenic infection. Of these, aerobic strains numbered 93 (42%) and anaerobic 126 (58%). *Prevotella* and *Porphyromonas* were most frequent among anaerobic bacteria, whereas oral streptococci were most frequent isolates among aerobic bacteria. Faropenem (FRPM) showed greater antibacterial activity against *Streptococcus mitis*, than cefditoren, ampicillin, flomoxef, levofloxacin, clarithromycin or azithromycin.