顎口腔領域感染症起炎菌の検討

——第4報：グラム陽性球菌の抗菌薬感受性に与える影響因子について——

栗山智有・中川清昌・山本悦秀
斎木康正*・室木俊美**・松本成雄***

Study of bacteria isolated from infections of the oral and maxillofacial region

—— Part 4 : Factors affecting antimicrobial susceptibility
of gram-positive cocci ——

Tomoari KURIYAMA・Kiyomasa NAKAGAWA・Etsuhide YAMAMOTO
Yasumasa SAIKI*・Toshimi MUROKI**・Nario MATSUMOTO***

Abstract: In the present study, cross-tolerance and factors affecting the antimicrobial susceptibility of gram-positive cocci isolated from odontogenic infections were examined. Viridans streptococci isolated from patients who had previously received antibiotic therapy showed a trend toward resistance as compared with patients who had not received such therapy. *Streptococcus* showed cross-tolerance to β -lactam agents and erythromycin. This study suggests that care should be exercised to ensure that proper antibiotics are chosen and prescribed to treat odontogenic infections.

Key words: oral and maxillofacial region (顎口腔領域), infection (感染症), antimicrobial susceptibility (抗菌薬感受性), gram-positive cocci (グラム陽性球菌), cross-tolerance (交叉耐性)

緒 言

顎口腔領域感染症は細菌学的には口腔内常在菌による内因感染であり、その分離菌はレンサ球菌と *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium* といった口腔内嫌気性菌であることが多い。

筆者らは第1報¹⁾にてレンサ球菌、第2報²⁾にて嫌気性菌の分離状況と感受性について報告してきた。われわれの報告や他家の報告³⁻⁴⁾から、現在の顎口腔領域感染症の起炎菌の分離状況や各種抗菌薬への感受性についておおそ把握できる。しかし、同じ顎口

腔領域感染症でも、個々の症例により菌の分離状況や抗菌薬の感受性について差違があり、こうした差違を検討をすることが実際の臨床においては必要である。われわれは第3報⁵⁾で、個々の症例の菌の分離状況に注目し、その影響を与える背景や因子について報告した。そこで、今回われわれは個々の症例から分離された菌の感受性に与える背景因子、さらには交叉耐性について、特にグラム陽性球菌について検討したので報告する。

金沢大学医学部歯科口腔外科学講座

(主任：山本悦秀教授)

*木島病院歯科口腔外科

(主任：斎木康正医長)

**室木歯科口腔外科医院

(主任：室木俊美院長)

***小松市民病院歯科口腔外科

(主任：田中眞也医長)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
School of Medicine, Kanazawa University (Chief:

Prof. Etsuhide Yamamoto)

*Department of Oral and Maxillofacial Surgery,

KIJIMA Hospital (Chief: Yasumasa Saiki)

**MUROKI Dento-Oral Surgical Clinic (Chief:
Toshimi Muroki)

***Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Komatsu Municipal General Hospital (Chief:
Shinya Tanaka)

受付日：平成10年5月20日

方 法

1) 検体の採取・培養・分離同定方法

対象は1994年1月から1996年12月までの3年間に、金沢大学医学部附属病院歯科口腔外科およびその関連施設において顎口腔領域感染症による閉塞膿瘍を有し、当講座にて細菌学的検討を行なった86症例である。

検体は穿刺部をよく消毒し防湿をはかったのち、18Gのデスポーザブルシリンジにて穿刺し、採取した。採取した検体はそのまま直接培地に塗抹するか、もしくはケンキポーター（クリニカルサプライ、岐阜）、シードチューブ（栄研、東京）にて冷所保存し、4時間以内に培養を開始した。

培養は好気培養および5%CO₂培養5%ヒツジ血液加Brucella HK寒天培地（極東製薬、東京）にて37℃、48時間、嫌気培養はRS（ウサギー羊）血液加Brucella HK寒天培地、PV（パロモイシンーバンコマイシン）ウサギ血液加Brucella HK寒天培地にて37℃、7日間培養したのち分離操作を行なった。菌の分離には、5%ヒツジ血液加Brucella HK寒天培地を使用した。

菌の同定には、グラム染色で確認の後、Bergey's manual⁶⁻⁷⁾およびColor Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology⁸⁾にしたがって行った。その際、レンサ球菌についてはRap ID STR system (Innovative Diagnostic System, Inc., USA)、RepID ID-32 Strep (bioMerieux, France)、嫌気性菌についてはRap ID ANA II system (Innovative Diagnostic System, Inc.)を参考にした。

2) 各種抗菌薬感受性試験

得られた菌株は感受性試験を施行するまではGDO培地（日水製薬、東京）にて-20℃、もしくは10%スキムミルク（Difco, USA）にて-80℃で凍結保存した。

抗菌薬感受性試験は、寒天平板希釈法にて行い、これは日本化学療法学会の定める方法^{9, 10)}に準じて行なった。すなわち、解凍後、好気性菌は変法GAM培地（日水製薬）にて2継代培養し、Muellar-Hinton broth (Difco)にて菌数を10⁶に調整した後、ミクロプランター（佐久間製作所、東京）にて各抗菌薬希釈の5%羊血液加Muellar-Hinto培地（Difco）に菌液を接種し、5%CO₂下にて37℃、24時間培養し判定した。一方、嫌気性菌は5%ウサギ血液加Brucella HK寒天培地にて2継代培養した後、GAM broth（日水製薬）にて菌数を10⁸CFU/mlに調整した後、ミクロプランター（佐久間製作所）にて各抗菌薬希釈の5%ヒツジ血液加Brucella HK寒天培地に菌を接種し嫌気下で37℃、48時間培養し判定した。

今回抗菌薬感受性について検討した菌は高頻度に分離されたグラム陽性球菌であるViridans streptococci およびPeptostreptococcusである。

抗菌薬の濃度希釈段階は、≤0.013, 0.025, 0.05, 0.10,

表1 Viridans streptococci とPeptostreptococcusの breakpoint

	Viridans streptococci		Peptostreptococcus	
	感性	耐性	感性	耐性
PCG	≤0.10	≥0.20	≤1.56	≥3.13
ABPC	≤0.10	≥0.20	≤1.56	≥3.13
CEZ	≤6.25	≥12.5	≤6.25	≥12.5
CTM	≤6.25	≥12.5	≤6.25	≥12.5
CMZ	≤12.5	≥25.0	≤12.5	≥25.0
CAZ	≤6.25	≥12.5	≤6.25	≥12.5
EM	≤0.39	≥0.78	≤0.39	≥0.78
MINO	≤3.13	≥6.25	≤3.13	≥6.25
CLDM	≤0.39	≥0.78	≤1.56	≥3.13
LVFX	≤1.56	≥3.13	≤1.56	≥3.13

単位：(μg/ml)

0.20, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25.0< (μg/ml)とした。

今回検討した抗菌薬は、Penicillin G (PCG：萬有製薬)、Ampicillin (ABPC：ファイザー製薬)、Cefazolin (CEZ：藤沢薬品)、Cefmetazole (CMZ：三共製薬)、Cefotiam (CTM：武田薬品)、Ceftazidime (CAZ：田辺製薬－グラクソ)、Erythromycin (EM：塩野義製薬)、Clindamycin (CLDM：アップジョン)、Minocycline (MINO：レダリー)、Levofloxacin (LVFX：第一製薬)である。

抗菌薬の感受性の判定についてはNational Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS, USA)^{11, 12)}の breakpointを参考に決定した(表1)。

3) 検討項目

1. 重症度と抗菌薬感受性の差違

前報⁵⁾および斎木ら¹³⁾の報告に従い、炎症の重症度を臨床所見から軽症型(mild)、中等度型(moderate)、重症型(severe)に分類し、この重症度と抗菌薬感受性の関係を検討した。

2. 抗菌薬前投与と抗菌薬感受性の差違

検体採取前の抗菌薬の全身投与について、原因となった菌性感染症に対して当科もしくは他院での投与歴と抗菌薬感受性との関係を検討した。

3. 交叉耐性についての検討

1つの抗菌薬に耐性を示した菌株が他の抗菌薬に対しても耐性を示すか否かについて、すなわち交叉耐性の有無について検討した。

4) 統計学的検討

統計学的検討はχ²検定を用い、5%未満を有意差ありと判定した。

表2 Viridans streptococci 111株の抗菌薬感受性

	MIC (μg/ml)			耐性率 (%)
	Range	MIC 50	MIC 90	
PCG	≤0.013-0.39	0.10	0.20	27.0
ABPC	≤0.013-1.56	≤0.013	0.39	16.2
CEZ	≤0.013-3.13	0.78	1.56	0.0
CTM	≤0.013-25.0	6.25	25.0	35.1
CMZ	≤0.013-6.25	3.13	6.25	0.0
CAZ	≤0.013-25.0	3.13	12.5	27.0
EM	≤0.013->25.0	0.39	1.56	13.5
CLDM	≤0.013-6.25	0.39	0.39	5.4
MINO	≤0.013->25.0	0.39	0.39	2.7
LVFX	≤0.013->25.0	3.13	6.25	54.1

表3 Peptostreptococcus 85株の抗菌薬感受性

	MIC (μg/ml)			耐性率 (%)
	Range	MIC 50	MIC 90	
PCG	≤0.013-3.13	≤0.013	1.56	2.3
ABPC	≤0.013-25.0	0.05	3.13	17.6
CEZ	≤0.013-12.5	0.05	0.78	0.0
CTM	≤0.013-6.25	0.20	1.56	0.0
CMZ	≤0.013-12.5	0.10	1.56	0.0
CAZ	≤0.013-12.5	0.78	6.25	9.4
EM	≤0.013->25.0	0.78	3.13	51.8
CLDM	≤0.013-6.25	0.10	0.39	0.0
MINO	≤0.013-6.25	0.10	15.6	0.0
LVFX	≤0.013-6.25	0.39	1.56	4.7

結 果

1. 抗菌薬に対する一般的な感受性について

1-1. Viridans streptococci

ペニシリン系に対して16~27%の菌株が耐性を示した。セフェム系に対してはCEZ, CMZに対しては良好な感受性を示したが、CTM, CAZに対しては約3割の菌株が耐性を示した(表2)。

EMに対しては約10%強の菌株が、そしてLVFXに対しては半数以上の菌株が耐性を示した(表2)。

1-2. Peptostreptococcus

ABPC対しては20%弱、CAZに対しては10%弱の耐性菌株が認められたものの、β-ラクタム系に対してはおおむね良好な感受性を示した。その一方においてEMに対しては50%強の菌株が耐性を示した(表3)。

表4 炎症の重症度と耐性率との関係

	Viridans streptococci			Peptostreptococcus		
	軽症 (n=39)	中等度 (n=42)	重症 (n=30)	軽症 (n=30)	中等度 (n=36)	重症 (n=19)
PCG	23.1	21.4	40.0	0.0	5.6	0.0
ABPC	23.1	14.3	20.0	6.7	30.6	10.6
CEZ	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
CTM	30.8	42.9	30.0	0.0	0.0	0.0
CMZ	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
CAZ	23.1	21.4	40.0	13.3	11.1	0.0
EM	15.4	14.3	10.0	63.3	41.7	57.9
MINO	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
CLDM	0.0	7.1	20.0	0.0	0.0	0.0
LVFX	69.2	50.0	40.0	6.7	5.6	0.0

単位: (%)

表5 抗菌薬前投与の有無と耐性率との関係

	Viridans streptococci		Peptostreptococcus	
	前投与(無) (n=42)	前投与(有) (n=69)	前投与(無) (n=32)	前投与(有) (n=53)
	(%)	* (%)	(%)	(%)
PCG	14.3	34.8	0.0	3.8
ABPC	14.3	17.4	12.5	20.8
CEZ	0.0	0.0	0.0	0.0
CTM	28.6	39.1	0.0	0.0
CMZ	0.0	0.0	0.0	0.0
CAZ	7.0	39.1†	6.3	11.3
EM	21.4	8.7	59.4	49.1
MINO	0.0	4.3	0.0	0.0
CLDM	0.0	8.7	0.0	0.0
LVFX	35.7	65.2¶	6.3	0.0

* : p<0.05 † : p<0.0005 ¶ : p<0.005

Viridans streptococci 分離症例における前投与された抗菌薬
: β-ラクタム系 (63例), ニューキノロン系 (6例)

Peptostreptococcus 分離症例における前投与された抗菌薬
: β-ラクタム系 (47例), ニューキノロン系 (6例)

2. 重症度と抗菌薬感受性の関係について

重症度と抗菌薬の感受性との間には、Viridans streptococci および Peptostreptococcus ともに特に注目すべき関連性は見いだせなかった(表4)。

3. 抗菌薬前投与と抗菌薬感受性の差違

抗菌薬の前投与を受けた症例について、その抗菌薬の種類を検索した結果、Viridans streptococci 分離症例69例中63例がβ-ラクタム系抗菌薬、6例がニュー

表 6 PCG との交叉耐性率

	耐 性 率			
	Viridans streptococci		Peptostreptococcus	
	PCG 感性株 (n=81)	PCG 耐性株 (n=30)	PCG 感性株 (n=83)	PCG 耐性株 (n=2)
	(%)	(%)	(%)	(%)
ABPC	14.8	30.0	18.1	0.0
CEZ	0.0	0.0	0.0	0.0
CTM	18.5	40.0*	0.0	0.0
CMZ	0.0	0.0	10.8	0.0
CAZ	11.1	70.0†	8.6	13.3
EM	11.1	20.0	54.0	0.0
MINO	0.0	0.0	0.0	0.0
CLDM	7.4	10.0	0.0	0.0
LVFX	51.9	70.0	4.8	0.0

* : p<0.05 † : p<0.0001

表 7 ABPC との交叉耐性率

	耐 性 率			
	Viridans streptococci		Peptostreptococcus	
	ABPC 感性株 (n=90)	ABPC 耐性株 (n=21)	ABPC 感性株 (n=70)	ABPC 耐性株 (n=15)
	(%)	(%)	(%)	(%)
PCG	14.3	34.8	2.9	0.0
CEZ	0.0	0.0	0.0	0.0
CTM	26.7	57.1*	0.0	0.0
CMZ	0.0	0.0	0.0	0.0
CAZ	6.7	14.3	8.6	13.3
EM	6.7	42.9†	51.4	53.3
MINO	0.0	14.3	0.0	0.0
CLDM	6.7	0.0	0.0	0.0
LVFX	60.0	71.4	2.8	13.3

* : p<0.05 † : p<0.0001

キノロン系抗菌薬の投与を受けていた(表5)。*Peptostreptococcus* 分離症例53例中47例がβ-ラクタム系抗菌薬、6例がニューキノロン系抗菌薬の投与を受けていた。

抗菌薬の前投与と感受性の関連について検討したところ、抗菌薬前投与群から分離された Viridans streptococci はβ-ラクタム系抗菌薬を中心に耐性菌株の比率が非投与群に比べ高い傾向にあった。特に PCG、CAZ および LVFX に対する耐性率では有意差が認められた(表5)。その一方で EM については非投与群の方が前投与群よりも耐性率が高かったが、有意差は認められなかった。*Peptostreptococcus* においては PCG、ABPC、CAZ については前投与群の方が非投与群に比較してわずかに耐性菌の比率が高かったが有意差は認められなかった。また、他の抗菌薬については前投与群と非投与群とは大きな差は認められなかった(表5)。

4. 交叉耐性について

4-1. ペニシリン系について

Viridans streptococci では PCG 耐性菌株の30%が ABPC に、40%が CTM に、70%が CAZ に、20%が EM に、さらに70%が LVFX に耐性を示した(表6)。また、ABPC 耐性菌株の30%強が PCG に、57.1%が CTM に、42.9%が EM に、71.4%が LVFX に耐性を示した(表7)。これらはいずれも PCG 感性菌株、ABPC 感性菌株における耐性率より高く、特に PG 耐性菌株の CTM および CAZ、ABPC 耐性菌株の CTM および EM に対する耐性率は、それぞれの感性菌株における耐性率と比較し有意に高かった(表6、7)。その一方でペニシリン系耐性菌株すべてが CEZ、CMZ

に感性を示した。またペニシリン系耐性菌株の CEZ、CMZ に対する MIC 分布は感性菌株の MIC 分布と同様のものであり、耐性化は認められなかった。*Peptostreptococcus* については PCG 耐性菌株、ABPC 耐性菌株の他の抗菌薬に対する耐性率は、PCG 感性菌株、ABPC 感性菌株の耐性率より高いものではなく、したがって特にペニシリン系と交叉耐性の存在を示唆させる結果ではなかった(表6、7)。

4-2. セフェム系について

今回、セフェム系の中でも耐性率の高かった CTM、CAZ について検索したが、Viridans streptococci および *Peptostreptococcus* いずれもこれらの抗菌薬に対する耐性菌株の他の抗菌薬に対する耐性率は、感性菌株における耐性率より高いものではなく、これらの抗菌薬と交叉耐性を示す菌株の存在は認められなかった。

4-3. Erythromycin について

Viridans streptococci では EM 耐性菌株の60%が ABPC に、20%が MINO および CLDM に耐性を示した。これらは EM 感性菌株における耐性率より高いものであった(表8)。*Peptostreptococcus* については EM 耐性菌株の他の抗菌薬に対する耐性率は、EM 感性菌株の耐性率より高くはなかった(表8)。

4-4. Levofloxacin について

Viridans streptococci では LVFX 耐性菌株の23.8~33.3%がペニシリン系に、52.4%が CTM に、28.6%が CAZ に耐性を示し、これらはいずれも LVFX 感性菌株における耐性率より高いものであった(表9)。*Peptostreptococcus* については ABPC について交叉耐性菌株の存在が認められた(表9)。

表 8 EM との交叉耐性率

	耐 性 率			
	Viridans streptococci		Peptostreptococcus	
	EM 感性株 (n=96)	EM 耐性株 (n=15)	EM 感性株 (n=40)	EM 耐性株 (n=45)
	(%)	(%)	(%)	(%)
PCG	25.0	26.7	5.0	0.0
ABPC	12.5	60.0*	15.0	20.0
CEZ	0.0	0.0	0.0	0.0
CTM	37.5	20.0	0.0	0.0
CMZ	0.0	0.0	0.0	0.0
CAZ	28.1	0.0	22.5	0.0
MINO	0.0	20.0	0.0	0.0
CLDM	6.3	20.0	0.0	0.0
LVFX	50.0	60.0	5.0	0.0

* : p<0.0001

考 察

顎口腔領域感染症の治療には一般に原因菌の治療とともに起炎菌に対し十分な抗菌スペクトラムを保有する抗菌薬を使用することが原則である。したがって起炎菌の各種抗菌薬に対する感受性はその選択の際、最も考慮されるべき事項である。

抗菌薬の感性、耐性の判定は breakpoint によって決定される。したがって、breakpoint の設定は感受性の結果を大きく左右するためきわめて重要な意味がある。breakpoint の設定は、菌の感受性分布、臨床的効果、推奨されている薬剤の最高投与量における血清レベルに基づき決定されている¹²⁾。本邦では、日本化学療法学会が敗血症、呼吸器感染症、泌尿器感染症における breakpoint を設定しているが、顎口腔領域感染症に対しては未だ確立していない^{14~15)}。顎口腔領域は、下顎骨を中心に抗菌薬の移行性比其他臓器に比べ劣るものと考えられ、したがって breakpoint は他臓器の感染症のものより低く設定されるべきものと考えられる。われわれは実際の臨床における抗菌薬の効果を考え、比較的厳しい基準で breakpoint を設定した。

Viridans streptococci については、16~27% がペニシリンに耐性を示した。また、セフェム系において薬剤間で感受性に差違が認められた。このことから、この菌のβ-ラクタム薬に対する感受性は多様化しており、β-ラクタム薬を用いる場合その選択に留意すべきであることを示唆している。また、LVFX に対しては50%以上の菌株が耐性区分に入った。ニューキノロン系抗菌薬は Viridans streptococci に対しても優れた効果を保有しているとの報告があるものの^{16,17)}、近年の報告では、耐性化を示唆する結果のもの

表 9 LVFX との交叉耐性率

	耐 性 率			
	Viridans streptococci		Peptostreptococcus	
	LVFX 感性株 (n=63)	LVFX 耐性株 (n=81)	LVFX 感性株 (n=4)	LVFX 耐性株 (n=48)
	(%)	(%)	(%)	(%)
PCG	18.8	33.3	2.4	0.0
ABPC	12.5	23.8	16.0	50.0
CEZ	0.0	0.0	0.0	0.0
CTM	6.25	52.4*	0.0	0.0
CMZ	0.0	0.0	0.0	0.0
CAZ	18.8	28.6	11.1	0.0
EM	6.3	9.5	55.6	25.0
MINO	0.0	4.8	0.0	0.0
CLDM	6.3	9.5	0.0	0.0

* : p<0.001

のみみられる¹⁸⁾。

Peptostreptococcus については ABPC および CAZ に対して耐性菌株が認められたものの、β-ラクタム系に対してはおおむね良好な感受性を示した。その一方において EM に対しては50%強の菌株が耐性を示した。他家の報告では、Peptostreptococcus は各種抗菌薬に対し良好な感受性を示すとの報告が多い^{19,20)}。しかしながら、今回のわれわれの研究では EM に対し、多くの耐性菌株の存在が認められた。マクロライド系抗菌薬については、菌性感染症から分離されることの多い Fusobacterium も感受性が低いことが知られている^{6,21)}。また、マクロライド系抗菌薬は pH が7.0以下の環境下ではその抗菌力が低下することも知られている^{22,23)}。一般的に急性炎症の組織の pH は正常より低くなっており、こうしたことから EM を中心としたマクロライド系抗菌薬は急性の顎口腔領域感染症には第1選択として使用すべきでないと考ええる。

ところで、今回われわれは、抗菌薬感受性に与える影響についてその背景や因子について検討した。重症度と感受性の関係について、特に関連性は認めなかった。一般に臨床では重症化した症例は抗菌薬が奏功しにくい印象を受けることがあるが、これは菌の病原性、宿主の免疫能等が関係することであって、抗菌薬の感受性とは直接関係がないものと考えられる。その一方で、抗菌薬の前投与の有無と感受性については興味深い結果が得られた。抗菌薬前投与群に投与されていた抗菌薬はほとんどがβ-ラクタム系であったが、Viridans streptococci については抗菌薬前投与群が、非投与群に比較しβ-ラクタム系を中心とした各種抗菌薬に耐性化傾向を示した。Lewis ら²⁴⁾は、過去6か

月間の抗菌薬の投与の既往と菌性感染症起炎菌の各種抗菌薬の感受性との関連について検討しているが、この中で、抗菌薬の前投与の既往は感受性に影響を与えなかったと報告している。しかしながら、今回のわれわれの研究からは、Viridans streptococci は抗菌薬の前投与が起炎菌の耐性化に影響を与える可能性を示唆している。一方、EM については抗菌薬の前投与の影響が認められなかった。今回のわれわれの検討では抗菌薬前投与を受けた症例の中で EM の前投与を受けた症例は認められなかった。したがって、抗菌薬前投与群および非投与群で認められた EM に対する耐性菌株については、以前に何らかの理由で耐性化したもので、抗菌薬の前投与の影響を受けていないものと考えられる。Peptostreptococcus については抗菌薬の前投与による影響がきわめて小さい結果であった。これは影響が大きかった Viridans streptococci とは対照的である。Peptostreptococcus が抗菌薬に接した際、耐性獲得に要する時間が Viridans streptococci よりも長いことがこの原因として考えられる。

いずれにしろ、臨床では十分な抗菌力のない抗菌薬の投与は、起炎菌の耐性化を促進させる可能性があるためこれを極力避け、また以前に抗菌薬の前投与を受けた症例に対しては抗菌薬の選択に配慮すべきであると考えられる。

さて、抗菌薬に対する交叉耐性は、実際の臨床においてきわめて重要である。今回われわれの研究では特に Viridans streptococci において注目すべき結果が得られた。β-ラクタム薬については、ペニシリン系で耐性を示す菌株は他のペニシリン系および一部のセフェム系でも耐性を示した。グラム陽性球菌のβ-ラクタム薬に対する耐性化機構は penicillin-binding-protein (PBP)の変性によるものであるといわれている²⁵⁾。Viridans streptococci の耐性機構は肺炎球菌と類似しているといわれているが^{26, 27)}、この肺炎球菌の PBP の変性による耐性は MRSA の場合と異なり、すべてのβ-ラクタム薬に耐性を示すわけでない²⁸⁾。われわれの検討においてもβ-ラクタム薬に低感受性を示す菌株は他のβ-ラクタム薬にも低感受性であるものも存在したが、すべてのβ-ラクタム薬に耐性ではなかった。一方、ペニシリン耐性の Viridans streptococci は EM に対しても比較的高い割合で耐性を示した。また、EM 耐性の Viridans streptococci は約60%が ABPC に対しても耐性を示しており注目される。以前より Viridans streptococci についてマクロライド薬とβ-ラクタム薬との間に交叉耐性の可能性が指摘されていたが^{18, 29)}、今回のわれわれの研究もこれを支持するものであった。さらに、EM 耐性の Viridans streptococci は他の抗菌薬とも交叉耐性を示すことが指摘されており、Potgieter らの報告³⁰⁾では Tetracyclin に耐性を示した Viridans streptococci

の7%が EM にも耐性を示したと報告している。われわれの今回の研究結果においても EM 耐性 Viridans streptococci の一部は CLDM, MINO に対して耐性をもつことを示唆するものであった。これらのことから、EM の使用には留意が必要と考える。

ニューキノロン系である LVFX については、われわれの研究結果では Viridans streptococci において高度耐性菌株は存在しなかったものの、50%強の耐性菌株が認められた。この耐性菌株は、一部のβ-ラクタム薬にも耐性を示した。実際の臨床において、β-ラクタム薬の効果が十分に得られないとき、薬剤の変更をすることがあるが、ニューキノロン系の選択には留意すべきであると考えられる。

結 語

今回われわれは抗菌薬の感受性に与える因子および抗菌薬の交叉耐性について検討したところ次のような知見が得られた。

1. Viridans streptococci のニューキノロン系抗菌薬 (LVFX) に対する感受性、Peptostreptococcus の EM に対する感受性は低下していた。

2. 抗菌薬の前投与を受けた症例から分離される Viridans streptococci は前投与を受けていない症例から分離されるものに比べ、ペニシリンを中心とした一部の抗菌薬に対して耐性化傾向が認められた。

3. ペニシリン耐性 Viridans streptococci 株は一部のセフェム系 (CTM, CAZ), EM に対しても耐性化の傾向が認められた。

4. EM 耐性 Viridans streptococci 株の60%は ABPC に対しても耐性を認めた。

5. LVFX 耐性 Viridans streptococci 株は一部のβ-ラクタム薬にも耐性を示した。

以上のことから、臨床において菌性感染症患者に対しては画一的に抗菌薬を投与するのではなく、症例ごとにその背景を検索し、薬剤の選択を行う重要性が示唆された。

謝辞

本研究に際し有益な御助言を頂いた岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設 加藤直樹助教授に深謝します。

参 考 文 献

- 1) 栗山智有, 中川清昌, 他: 顎口腔領域感染症起炎菌の検討—第1報: レンサ球菌について. 日口外誌 43: 473-479 1997.
- 2) 栗山智有, 中川清昌, 他: 顎口腔領域感染症起炎菌の検討—第2報: 嫌気性菌について. 日口外誌 43: 894-902 1997.
- 3) Lewis, M.A.O., MacFarlane, T.W., et al.: Quantitative bacteriology of acute dento-alveolar abscesses. J Med Microbiol 21:

- 101-104 1986.
- 4) Brook, I., Frazier, E.H., et al.: Aerobic and anaerobic microbiology of periapical abscess. *Oral Microbiol Immunol* 6: 123-125 1991.
 - 5) 栗山智有, 中川清昌, 他: 顎口腔領域感染症起炎菌の検討—第3報: 臨床症状と分離菌の関係について. *日口外誌* 44: 126-132 1998.
 - 6) Kring, N.R., Holt, J.G., et al.: *Bergey's manual of systematic microbiology* Vol. 1, 1st ed., Williams & Wilkins., Baltimore, 1984, p602-686.
 - 7) Sneath, P.H.A., Mair, N.S., et al.: *Bergey's manual of systematic microbiology* Vol. 2, 1st ed., Williams & Wilkins., Baltimore, 1984, p999-1434.
 - 8) Koneman, E.W., Allen, S.D., et al.: *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology*, 4th ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1992, p 1-673.
 - 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) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for antimicrobial susceptibility testing of bacteria that grow aerobically. 2nd. Ed., NCCLS10: NCCLS Document M 7-A 2 1990.
 - 12) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. 3nd. Ed., NCCLS 13: NCCLS Document M11-A 3 1993.
 - 13) 斎木康正, 中川清昌, 他: 顎口腔領域感染症の重症度別検出菌の検討. *日口外誌* 40: 501-508 1994.
 - 14) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定委員会報告: 呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント. *Chemotherapy* 42: 905-914 1994.
 - 15) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定委員会報告 (1997年): 尿路感染症における抗菌薬のブレイクポイント. *日化療会誌* 45: 711-726 1997.
 - 16) Jacobs, J.A. and Stobberingh, E.E.: In vitro antimicrobial susceptibility of the '*Streptococcus milleri*' group (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius*). *J Antimicrob Chemother* 37: 371-375 1996.
 - 17) Gomez-Garcas, J.L., Alos, J.I., et al.: Bacteriologic characteristics and antimicrobial susceptibility of 70 clinically significant isolates of *Streptococcus milleri* group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 19: 69-73 1994.
 - 18) 木村美司, 長野 馨, 他: 種々の臨床分離菌の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランスその1. 1994年度分離グラム陽性球菌について. *日化療会誌* 44: 595-609 1996.
 - 19) 出口浩一, 鈴木由美子, 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. *日化療会誌* 45: 69-77 1997.
 - 20) Rams, T.E., Feik, D., et al.: *Peptostreptococcus micros* in human periodontitis. *Oral Microbial Immunol* 7: 1-6 1992.
 - 21) 宮内正幸, 石戸利貞, 他: 嫌気性無芽胞グラム陰性菌の薬剤感受性分布およびその年次変遷. *Chemotherapy* 37: 1229-1244 1989.
 - 22) Spangler, S.K., Jacobs, M.R., et al.: Effect of CO₂ on susceptibilities of anaerobes to erythromycin, azithromycin, clarithromycin, and roxithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 211-216 1994.
 - 23) Hansen, S.L., Swomley, P., et al.: Effect of carbon dioxide and pH on susceptibility of *Bacteroides fragilis* group to erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 19: 335-336 1981.
 - 24) Lewis, M.A.O., Parkhurst, C.L., et al.: Prevalence of penicillin resistant bacteria in acute suppurative oral infection. *J Antimicrob Chemother* 35: 785-791 1995.
 - 25) Spratt, B.G.: Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science* 264: 388-393 1994.
 - 26) Dowson, C.G., Hutchison, A., et al.: Penicillin-resistant viridans streptococci have obtained altered penicillin-binding protein genes from penicillin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 5858-5862 1990.
 - 27) Chalkley, L., Schuster, C., et al.: Relatedness between *Streptococcus pneumoniae* and viridans streptococci: transfer of penicillin resistance determinants and immunological similarities of penicillin binding proteins. *FEMS Microbiol Lett* 69: 35-42 1991.
 - 28) 田村 淳: BPB による β -ラクタム薬耐性. *化学療法の領域* 12: 1221-1226 1996.
 - 29) Alcaide, F., Carratala, J., et al.: In vitro activities of eight macrolide antibiotics and RP-59500 (Quinupristin-Dalfopristin) against viridans group streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 2117-2120 1996.
 - 30) Potgieter, E., Carmichael, M., et al.: In vitro antimicrobial susceptibility of Viridans streptococci isolated from blood cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11: 543-546 1992.