

# 各種感染症の起炎菌と各種抗菌性物質の薬剤感受性

東京総合臨床検査センター研究部

出口 浩一

## はじめに

耳鼻咽喉科領域の各種感染症の起炎菌を知るために、患者由来の臨床分離株を病巣由来別、病態別にまとめた成績を報告した。一方、臨床分離株に対する経口抗菌剤の最近5カ年間における抗菌力（感受性）の推移を合わせて報告し、薬剤感受性試験成績のもつ問題点にも言及した。

### 1. 疾患別の主な推定起炎菌

表1～3に、疾患別の主な推定起炎菌を示した。

#### (1) 化膿性中耳炎（表1）

表1 疾患別の主な推定起炎菌（1）化膿性中耳炎

疾患名	病態	推定起炎菌	出現頻度
急性化膿性中耳炎 (7才未満児)	鼓膜非穿孔例	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1, 目 1 ①	◎
		<i>Haemophilus influenzae</i>	◎
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	▲
		<i>Branhamella catarrhalis</i>	▲
	鼓膜自然穿孔例	<i>Staphylococcus aureus</i>	◎
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	◎
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	▲
		<i>Haemophilus influenzae</i>	▲
		<i>Branhamella catarrhalis</i>	▲
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	▲
急性化膿性中耳炎 (成人)	鼓膜非穿孔例	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 田本②	◎
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	●
		<i>Haemophilus influenzae</i>	●
		<i>Branhamella catarrhalis</i>	▲
		<i>Staphylococcus aureus</i>	▲
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	▲
慢性中耳炎 急性増悪	鼓膜非穿孔例	<i>Streptococcus pyogenes</i>	◎
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	◎
		<i>Proteus spp.</i>	●
		<i>Providencia spp.</i>	●
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	●
		<i>Peptostreptococcus spp.</i>	▲
		<i>Peptostreptococcus spp.</i>	▲
		<i>Peptostreptococcus spp.</i>	▲

※ ① 肺炎球菌1型, Ⅱ型 ◎ 起炎菌としての確率がきわめて高い  
 ② 肺炎球菌 Ⅳ型 (ムコイドタイプ) ● 起炎菌となることがかなりある  
 ▲ 起炎菌となることもある。

#### 1) 急性化膿性中耳炎

鼓膜穿孔または切解にて採取した鼓室貯留液からは、7才未満児すなわち幼児では *S.pneumoniae*, *H.influenzae* が高率に検出される。これら2菌種は、国際レベルの報告をみても「2大起炎菌」と考えられる。そして、比較的低率であるが、*S.pyogenes*, *B.catarrhalis* が検出されることもある。<sup>1)2)</sup>

一方、7才未満児の鼓膜自然穿孔例をみると、*S.aureus* の占める割合が高い。これらの検出菌は、急性化膿性中耳炎の「起炎菌」ではなく、二次的感染に関与していた細菌もしくは自然穿孔後の局所に存在していた細菌と考えた方が妥当と思われる。

尚、成人の場合にも幼児の場合と類似するが、*S.pneumoniae* は type III (ムコイドタイプ) の占める割合が圧倒的に多く、*S.pyogenes* の占める割合は、幼児の場合よりはやや高い。

#### (2) 慢性中耳炎の急性増悪（表1）

急性増悪の症状が出てから7日目以内の場合には *S.aureus* 単独検出例が多く、8日～13日目は *S.aureus* + *Paeruginosa*、そして14日以上では *P.aeruginosa* の占める役割が高くなる傾向がみられる。真珠腫もしくは仮性真珠腫のある場合は *Proteus spp.* と *peptostreptococcus spp.* の混合感染例が多い。<sup>1)</sup>

#### (2) 副鼻腔炎（表2）

表2 疾患別の主な推定起炎菌（2）副鼻腔炎

疾患名	推定起炎菌	出現頻度
急性副鼻腔炎	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	◎
	<i>Haemophilus influenzae</i>	◎
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	●
	<i>Branhamella catarrhalis</i>	●
慢性副鼻腔炎 急性増悪	<i>Haemophilus influenzae</i>	◎
	<i>Branhamella catarrhalis</i>	●
	<i>Staphylococcus aureus</i>	●
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	●
	<i>Proteus spp.</i>	●
	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	●
	Anaerobic streptococci †	◎ 1)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	▲
<i>Streptococcus pyogenes</i>	▲	

† 壊死性（壊死性）レンサ球菌  
 ◎ 起炎菌としての確率がきわめて高い  
 ● 起炎菌となることがかなりある。  
 ▲ 起炎菌となることもある。

1) 急性副鼻腔炎

*S. pneumoniae*, *H. influenzae* の占める割合が高く、ついで *S. pyogenes*, *B. catarrhalis* も検出される。検出菌のパターンは、急性化膿性中耳炎ときわめて類似しているのが特徴である。<sup>1)2)</sup>

2) 慢性副鼻腔炎の急性増悪・菌性上顎洞炎

上顎洞穿刺液の検出例をこの項でまとめた。*H. influenzae*, *Anaerobic streptococci* の占める割合が高い。*Anaerobic streptococci* とは「嫌気性のレンサ球菌」であるが、正しくは微好気性菌である。主な菌種は、*S. intermedius* (旧菌名 *Peptostreptococcus intermedius*) *S. constellatus* (旧菌名 *Peptococcus constellatus*)、そして *S. morbillosum* (旧菌名 *Peptostreptococcus morbillorum*) であるが、これらの菌種は菌性感染症の閉塞膿瘍からも高率に検出されることから、菌性感染症との因果関係も、考えられる。<sup>1)2)3)</sup>

(3) 上気道感染症 (表3)

表3 疾患別の主な推定起炎菌 (3) 上気道感染症

疾患名	推定起炎菌	出現頻度
急性増悪性副鼻腔炎	<i>Streptococcus pyogenes</i>	◎
	<i>Streptococcus anginosus</i> † ①	●
	<i>Staphylococcus aureus</i>	●
	<i>Streptococcus agalactiae</i> † ②	▲
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	▲
	<i>Branhamella catarrhalis</i>	▲
急性咽頭 (上咽頭) 炎	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	◎
	<i>Haemophilus influenzae</i>	◎
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	●
	<i>Branhamella catarrhalis</i>	▲

※① F, G 群のレンサ球菌 ( $\beta$ -streptococci)  
 ※② B 群のレンサ球菌 ( $\beta$ -streptococci, GBS)  
 ◎ 起炎菌としての確率がきわめて高い  
 ● 起炎菌となることになりうる。  
 ▲ 起炎菌となることもありうる。

1) 急性陰窩性扁桃炎

*S. pyogenes* の占める割合が圧倒的に多いが、*S. anginosus* なども検出される。*S. anginosus* は For G群の  $\beta$ -streptococci であるが、血液寒天平板上のコロニーは極めて小さく、嫌気培養を併用しないと見落しがが多い。*S. anginosus* は菌性感染症でも問題となる他、血行性に肝膿瘍を起すことも知られている。<sup>4)</sup>

2) 急性咽頭 (上咽頭) 炎

上咽頭 (鼻咽腔) から採取された検体の検出例をこの群に集約した。*S. pneumoniae*, *H. influenzae* の占める割合が高く、急性副鼻腔炎の場合と同様に、急性化膿性中耳炎の検出菌パターンときわめて類似している。<sup>1)2)</sup>

2. 主要経口抗菌剤の5ヶ年間における抗菌力 (感受性) の推移 (表4)

表4 主要経口抗菌剤の5ヶ年間におけるMIC<sub>90</sub>の推移

organism	PCV	ABPC	CEX	CCL	MINO	NFLX	OFLX	FOM	EM	CLDM	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1982	>100*	100	50	25	0.39	3.13	0.78	12.5	>100	>100
	1987	>100	>100	>100	>100	0.39	25	6.25	12.5	>100	>100
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1982	<0.025	<0.025	1.56	0.39	>100	12.5	6.25	6.25	>100	>100
	1987	<0.025	<0.025	1.56	0.39	>100	12.5	6.25	6.25	0.1	0.1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1982	0.025	0.025	3.13	0.39	>100	12.5	6.25	6.25	0.1	0.1
	1987	0.025	0.025	3.13	0.78	>100	12.5	6.25	6.25	0.39	0.39
<i>Haemophilus influenzae</i>	1982		12.5	50	3.13	6.25	0.05	0.1	12.5		
	1987		50	100	12.5	12.5	0.1	0.2	12.5		
<i>Branhamella catarrhalis</i>	1982		6.25	12.5	3.13	6.25	0.2	0.39	12.5		
	1987		25	25	12.5	12.5	0.78	1.56	25		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1982					1.56	3.13	12.5			
	1987					25	50	25			

\*  $\mu\text{g/ml}$

表4に、1982年、1987年に検討した耳鼻咽喉科領域由来株に対する主要経口抗菌剤のMIC<sub>90</sub>を比較して示した。尚、各々の株数は100株の成績を、アトランダムに集計したものである。

(1) *S. aureus*

CEX、CCL、NFLX、OFLXの耐性菌が増加している。これらの耐性菌の多くは、いずれもMRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*) でもある。

(2) *S. pyogenes*

EM、CLDM耐性菌 (MLs 耐性菌) は5ヶ年間に減少した。MINO耐性菌 (TCs 耐性菌) は依然として高率である。尚、NFLXのMIC<sub>90</sub>は、12.5  $\mu\text{g/ml}$ 、OFLXのMIC<sub>90</sub>は6.25  $\mu\text{g/ml}$ と、中程度の抗菌力だった。

(3) *S. pneumoniae*

各薬剤ともあまり大きな変化はないが、EM、CLDMのMIC<sub>90</sub>は2管高くなっており、耐性菌が増加することが危惧される。NFLX、OFLXの抗菌力は、この菌種にも中程度である。

(4) *H. influenzae*

ABPC、CCLのMIC<sub>90</sub>が2管高くなっているが、これはβ-lactamase産生株(P-Case産生株)が増加しているからである。<sup>5)</sup>

(5) *B. catarrhalis*

ABPC、CCLのMIC<sub>90</sub>が、2管高くなったのは、β-lactamase (PCase)産生株が、高率であるからである。

(6) *P. aeruginosa*

NFLX、OFLXの耐性菌は、あきらかに増加した。

両剤とも、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*の耐性菌はない。ABPCの*S. aureus* 2, *B. catarrhalis* 3は、50%以上の株がβ-lactamase産生株などの耐性菌が存在するからである。

(2) CEX, CCL

両剤の違いがあきらかである。*S. pneumoniae*のCEX 3、CCL 4の違いは、MICの差、すなわちCEX 1.56 μg/ml、CCL 0.39 μg/mlを反映しており、*H. influenzae*, *B. catarrhalis*の違いは、両剤の抗菌スペクトルの違いでもある。

(3) MINO

*S. aureus* に対するMINOの抗菌力は安定しているが、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*に対するMINOの感受性は、各々1である。これは両菌種のMINO耐性菌(TCs耐性菌)が、8割強に達しているためである。

(4) NFLX, OFLX

両剤は、ほぼ同等の感受性パターンを示すが、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*に対しては1ランクの差がある。しかし、レンサ球菌に対する両剤の抗菌力はPCs、CCL、EM、CLDMには劣る。

(5) FOM

*S. aureus*, *S. pyogenes* に対しては3であるが、他はいずれも2ランクである。これは、FOMの抗菌力は「中程度の抗菌力」であることを、そのまま示している。<sup>6)</sup>

(6) EM, CLDM

両剤とも、グラム陽性球菌、すなわち*S. aureus*, *S. pyogenes*、そして*S. pneumoniae*には、いずれも4を示す。これは、*S. aureus*の耐性菌は、EM30%程度、CLDM15%程度であり、*S. pyogenes*の耐性菌は、EM、CLDM (MLs耐性菌) 5%、*S. pneumoniae*耐性菌はEM、CLDM (MLs耐性菌) が10%程度であるからである。<sup>7)</sup>

上述したように、現行のディスク法感受性試験による4段階基準は、MIC値≦3.13

3. 薬剤感受性試験成績のもつ問題点 (表5・6)

表5 ディスク感受性試験の問題点

MIC値	≤0.039	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
私案 (5段階法)	0 (-)		1 (+)		2 (++)		3 (+++)		4 (####)		5 (#####)		6 (#####)

主要経口抗菌剤のMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>

organism	PCV	ABPC	CEX	CCL	MINO	NFLX	OFLX	FOM	EM	CLDM
<i>Staphylococcus aureus</i>	MIC <sub>50</sub> 6.25 <sup>*</sup>	3.13	3.13	1.56	0.39	0.78	0.39	6.25	0.1	0.2
	MIC <sub>90</sub> >100	>100	>100	>100	1.56	25	6.25	12.5	>100	>100
<i>Streptococcus pyogenes</i>	MIC <sub>50</sub> <0.025	<0.025	0.78	0.2	50	6.25	1.56	3.13	0.05	0.1
	MIC <sub>90</sub> <0.025	<0.025	1.56	0.39	>100	12.5	6.25	6.25	0.1	0.05
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	MIC <sub>50</sub> <0.025	<0.025	1.56	0.39	25	6.25	3.13	6.25	0.05	0.05
	MIC <sub>90</sub> 0.025	0.025	3.13	0.78	>100	12.5	6.25	6.25	0.39	0.39
<i>Haemophilus influenzae</i>	MIC <sub>50</sub>	0.39	25	1.56	3.13	0.025	0.05	6.25		
	MIC <sub>90</sub>	50	100	12.5	12.5	0.1	0.2	12.5		
<i>Branhamella catarrhalis</i>	MIC <sub>50</sub>	3.13	6.25	1.56	3.13	0.05	0.1	6.25		
	MIC <sub>90</sub>	25	25	12.5	12.5	0.78	1.56	25		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MIC <sub>50</sub>					0.2	0.39	6.25		
	MIC <sub>90</sub>					25	50	25		

表6 主要抗菌剤のMIC<sub>50</sub>から求めたディスク法の感受性 (5段階法)

organism	PCV	ABPC	CEX	CCL	MINO	NFLX	OFLX	FOM	EM	CLDM
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2	3	3	4	4	4	3	4	4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4	4	4	4	1	2	3	3	4	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	4	3	4	1	2	3	2	4	4
<i>Haemophilus influenzae</i>		4	1	3	3	4	4	2		
<i>Branhamella catarrhalis</i>		3	2	3	3	4	4	2		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>						4	4	2		

表5の上段は、わが国で行われているディスク法の判定基準(4段階法)と私案の5段階法、下段は、1987年に検討した主要経口抗菌剤のMIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>である。そして、表5のMIC<sub>50</sub>値から私案のディスク法判定5段階基準を求めたものが表6である。

私案、すなわち5段階法を用いると、各々の菌種に対する各薬剤の現状における抗菌力の違いが鮮明となることが分った。

(1) PCV, ABPC

/mlを(++)と判定しているために、経口剤の場合は問題点が多い。私案として示した5段階法は、MIC値 $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ を(++), MIC値 $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ を(++)とするところみである。これらを採用することによって、臨床により有用性の高いデータが得られると、私は考えている。

#### 4. ま と め

1) 耳鼻咽喉科領域における急性・初発の感染症における起炎菌の多くは、呼吸器感染症で問題となる菌種、すなわち *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *H.influenzae*, *B.catarrhalis* などである。一方、菌性上顎洞炎を含むと考えられる上顎洞穿刺液からは、*Anaerobic streptococci* が高率に検出される。これらの菌種は菌性感染症の有力な起炎菌であることが近年になって判明してきたことから、両者の関連性が、示唆される。

2) 難治性・慢性の感染症の多くは、全身性もしくは局所に基礎疾患を有する。いわゆる易感染宿主、すなわち *Compromised host* における *opportunistic infection* の範疇に入る感染症であるため、基礎疾患、感染防御機能の破綻の度合、感染部位、外科的処置および機会的操作、積極的な化学療法およびそこで使用される抗菌剤の投与量、種類、医療従事者の院内感染対策に対する認識の強弱等によって、起炎菌の様相が異なる。つまり、これらの患者がひきおこす感染症は、患者側の条件と外的要因に依存するため、起炎菌は多種多様である。しかし、そうした多種多様な起炎菌のなかでも、MRSA、*P.aeruginosa* の多剤耐性菌に対する強い関心が必要である。

3) 耳鼻咽喉科領域の感染症で起炎菌となる菌種の多くは、検索技術上の難易度が高い。一方、感染部位には多種類の定着正常常在細菌叢が形成されているが、それらの常在菌の多くは検索技術が容易である。このため起炎性を発揮している菌種が検出されずに、感染

部位の周囲に常在していた菌種が検出され、それが「見かけ上の起炎菌」とされる場合もありうる。従って、検体の採取方法・検体の保存には特別の留意が必要であるが、細菌の検索技術には、高水準が要求される。

4) 各種抗菌剤に対する耐性菌は、社会的使用量の反映と院内感染を示唆する施設特有の耐性菌がある。社会的使用量の反映と考えられるのはMRSAの増加、*H.influenzae*, *B.catarrhalis* の $\beta$ -lactamase産生株の増加傾向、*S.pyogenes*のMLS耐性菌の減少がそれであるが、最近になって、*new quinolones*の耐性菌がめだち始めた。1987年現在、耳鼻咽喉科領域では、*S.aureus*, *P.aeruginosa*の*new quinolones*耐性菌の増加が著しいが、他科領域では、*S.marcescens*, *P.vulgaris*, *M.morganii*などの耐性菌がめだち始めており、今後の動向がきわめて注目される。

#### 文 献

- 1) 出口浩一：臨床細菌学の現場からみた細菌感染症の様相。21~27。耳鼻咽喉科領域感染症患者採取材料からの検出菌。ビーチャム薬品刊。(非売品)。1983
- 2) 出口浩一：第一線診療施設における小児気道系感染症の検出菌。薬の知識。36。No.113~7。1985。
- 3) 出口浩一：閉塞膿瘍採取検体からの検出菌と経年的薬剤感受性。歯科薬物療法。5：162~168。1986
- 4) 山本忠之：口腔領域化膿性炎よりの検出菌と慢性菌性感染症からの他臓器への感染を疑った症例について、歯科薬物療法5：157~161。1986。
- 5) 出口浩一ら：日常診療レベルの呼吸器感染症由来臨床分離株のBR L-2500 (*Clavulanic acid-Amoxicillin*)に対する感受性。*Jap. J. Antibiotics* 38：2797~2807。1985。
- 6) 出口浩一ら：耳用 *Fosfomycin* の臨床細菌学的検討。*Jap. J. Antibiotics* 39：2345~

2354. 1986.

7) 出口浩一ら：外来由来呼吸器感染症由来株に対する *Rokitamycin* の抗菌力. 化学療法の領域 5 : 1099~1111. 1987.