

臨床検査

当院におけるβ-ラクタマーゼ産生菌の  
出現頻度と感受性について

名 畑 秀 樹<sup>1)</sup>      鈴 木 圭 子<sup>1)</sup>      西 脇 由 恵<sup>1)</sup>  
樋 口 朗<sup>2)</sup>      村 山 裕 一<sup>3)</sup>

はじめに

近年、感染症の治療薬として各種β-ラクタム系抗生剤が使用されているが、それに伴ない、各菌種での耐性菌の出現がしばしば問題とされている。今回、我々は、臨床分離株を用い、耐性メカニズムの中で最も重要と思われるβ-ラクタマーゼ産生の有無と薬剤感受性との関係について検討を行なった。

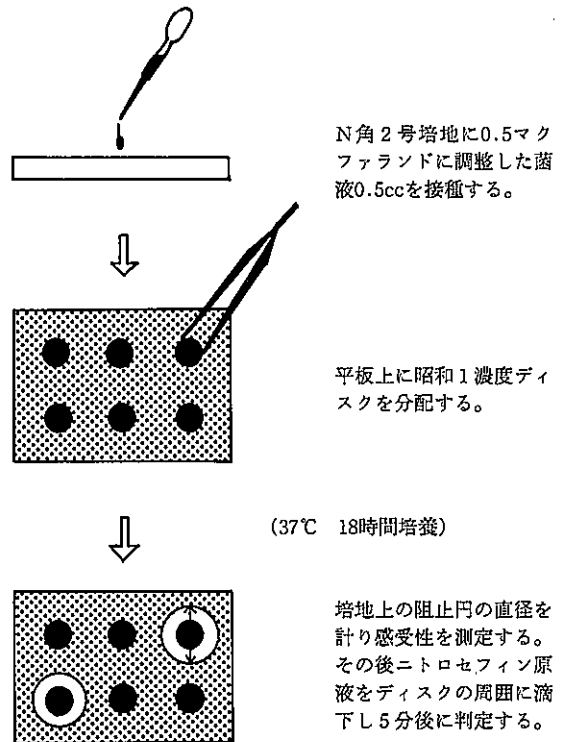
対象および方法

過去1年間に当検査室で分離された824株中、特にβ-ラクタマーゼ産生が問題とされる、S.aureus 128株、P.aeruginosa 58株、E.coli 173株、K.pneumoniae 111株、H.influenzae 37株の5菌種507株について、薬剤感受性試験を行い、同時にβ-ラクタマーゼ産生能を調べた。(表1)

表1 β-ラクタマーゼを測定した分離菌株

	菌 名	株 数	頻度%
グラム陽性球菌	S.aureus	128	15.5
	S.epidermidis	74	9.0
	S.sapropiticus	11	1.3
	St.pneumoniae	24	2.9
	St.faecalis	48	5.8
	St.pyogenes	19	2.3
	小 計	304	36.9
グラム陰性桿菌	Acinetobacter.sp	5	0.6
	P.aeruginosa	58	7.0
	P.fluorescens	6	0.7
	E.coli	173	21.0
	Citrobacter sp	43	5.2
	K.pneumoniae	111	13.5
	Shigella sp	1	0.1
	Enterobacter sp	25	3.0
	Serratia sp	13	1.6
	Proteus sp	34	4.1
	H.influenzae	37	4.5
	Hemophilus sp	9	1.1
	小 計	515	62.5
	Clostridium sp	5	0.6
	合 計	824	100.0

図1 β-ラクタマーゼ測定法



薬剤感受性試験には昭和1濃度ディスクを用い、対象薬剤は当院で使用頻度の高いAmpicillin(ABPC)、

1) 村上病院 検査科  
2) " 産婦人科  
3) " 外科

Ticarcillin (TIPC)、Cefazolin (CEZ)、Cefotiam (CTM)、Latamoxef (LMOX)、Cefoperazone (CPZ)、Fosfomicin (FOM)、Amikacin (AMK) およびβ-ラクタマーゼ阻害剤の合剤であるClavulanic acid/Amoxicillin (ACV)、Sulbactam/Cefoperazone (S/C) の10剤とし、感受性2(+)以上を感受性良好、それ以下を耐性とみなした。

また、β-ラクタマーゼの検出は、Glaxo社のニトロセフィンをリン酸緩衝液に溶解し、感受性試験の終了した培地に直接滴下、5分間反応させ、赤色に変化したものをβ-ラクタマーゼ産生とした。(図1)

結 果

1. β-ラクタマーゼ産生率

ニトロセフィン法による各菌種のβ-ラクタマーゼ産生率は、P.aeruginosa 87.9%、K.pneumoniae 81.8%、S.aureus 78.1%と3菌種で特に高率であり、E.coliでは55.35%に産生菌がみられ、H.influenzaeでは5.4%という低い産生率であった。(表2)

表2 ニトロセフィン法によるβ-ラクタマーゼ陽性率

菌 名	陽 性	陰 性	陽性率%
S.aureus	100	28	78.1
P.aeruginosa	51	7	87.9
E.coli	96	77	55.5
K.pneumoniae	90	21	81.8
H.influenzae	2	35	5.4
合 計	339	168	66.9

2. β-ラクタマーゼ産生能と薬剤感受性との比較

(1) E.coli

β-ラクタマーゼ非産生菌では、今回検討を行ったすべての薬剤に対し、耐性菌はみられなかった(図2)。

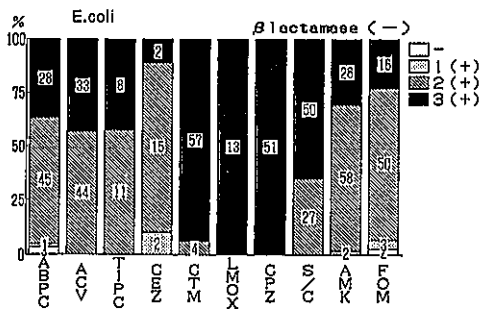


図 2

β-ラクタマーゼ産生菌では、ペニシリン系薬剤のABPCに対し41%の株が耐性を示したが、ACVでは19%と、ABPCに比べ感受性がかかなり改善された。セフェム剤では、CEZ以外の薬剤に対し感受性は良好であり、AMK、FOM等の薬剤についても感受性は良好であった(図3)。

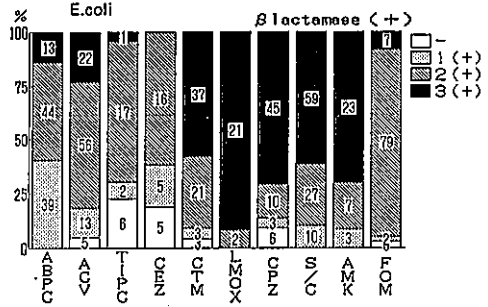


図 3

(2) H.influenzae

β-ラクタマーゼ産生能を問わず感受性は比較的良好ではあったが、β-ラクタマーゼ産生菌が2株と少なかったため、R-プラスミド等の関与については検討できなかった(図4、5)。

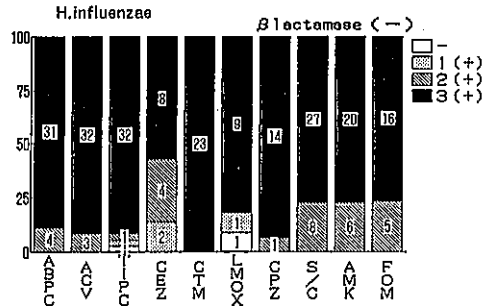


図 4

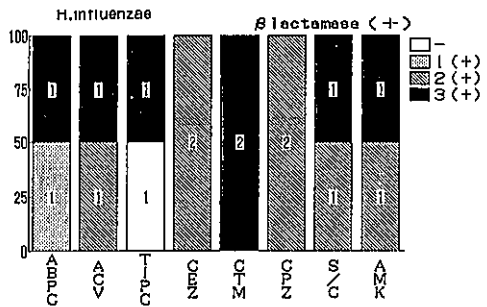


図 5

(3) P.aeruginosa

β-ラクタマーゼ非産生菌では、第3世代セフェム剤、AMK、FOM等の薬剤に対し感受性は良好で

あったが、その他の薬剤では耐性菌が多数みられた(図6)。

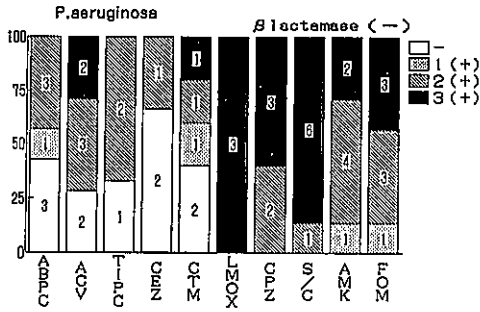


図6

β-ラクタマーゼ産生菌では、ABPC、CEZ、CTMに対して全株が耐性を示しLMOXなどでも3(+)の比率が低下したがCPZ、S/Cの2薬剤に関しては感受性は良好であった(図7)。

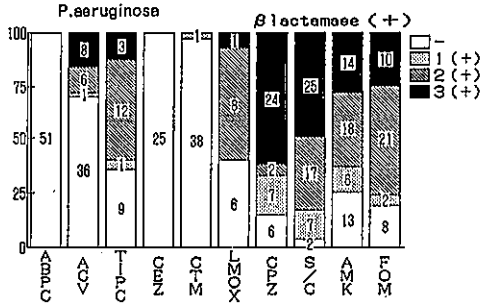


図7

(4) K.pneumoniae β-ラクタマーゼ非産生菌では、ACV以外のペニシリン系薬剤に対し半数近くの菌が耐性を示した。一方、セフェム剤では各世代の薬剤で感受性は良好であった。しかし、FOMは全株耐性という結果を得た(図8)。

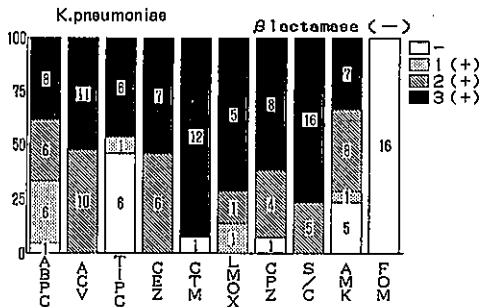


図8

β-ラクタマーゼ産生菌では、ACVに対し26%が耐性を示し、その他のペニシリン系薬剤に対しほぼ100%の株が耐性であった。セフェム剤では、ほとんどの株で感受性は良好であった。AMKでは耐性菌はみられなかったが、FOMではβ-ラクタマーゼ非産生菌と同様に全株耐性であった(図9)。

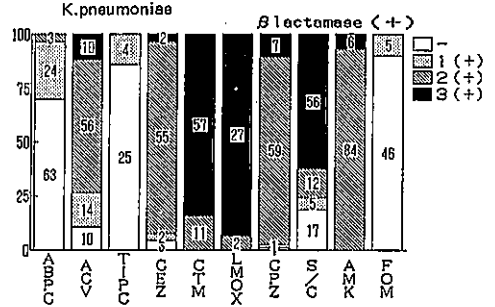


図9

(5) S.aureus

β-ラクタマーゼ非産生菌では、ABPCに対し若干の耐性菌がみられたものの、今回検討を行ったすべての薬剤に対し、感受性は良好であった(図10)。

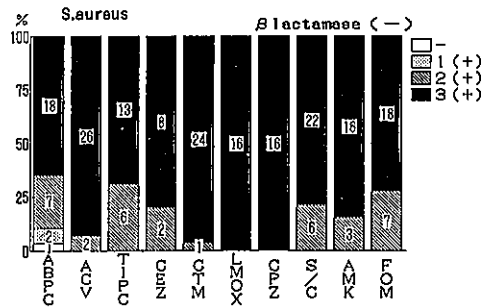


図10

β-ラクタマーゼ産生菌では、ACVに対し49%が耐性を示し、その他ペニシリン系薬剤についても約80%の菌が耐性であった。セフェム系薬剤に対しては多くの菌が耐性を示したが、CPZの83%に比べ、S/Cでは耐性菌が42%と、感受性が改善された。また、AMK、FOM等の薬剤に対しても約40%の菌が耐性であった(図11)。

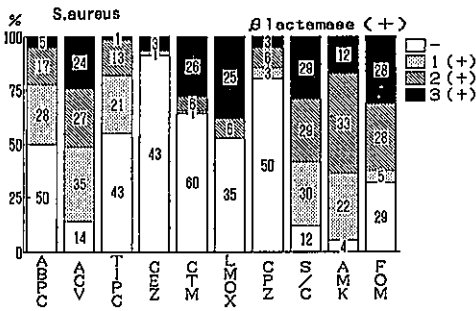


図11

考 案

抗生剤に対する耐性は、細胞質膜または外膜透過性の低下、作用点の変化、不活化酵素による薬剤の失活のいずれかで起こり、β-ラクタマーゼ産生による耐性では薬剤感受性試験に大きな影響を与えられている。今回、我々が行った検討でも、β-ラクタマーゼ非産生菌では、P.aeruginosaを除きほとんどの薬剤に比較的安定した感受性を示したのに対し、β-ラクタマーゼ産生のK.pneumoniae、P.aeruginosa、S.aureusでは、耐性菌の出現を多くみた。一方、H.influenzae、E.coliでは、β-ラクタマーゼの産生能にかかわらず、今回使用した薬剤に比較的安定した感受性を示したが、本菌種ではMICに比べMRCが高く、感受性試験では有効でも、臨床的に菌が消失しないトレランスの株も報告されており、今後、本菌の薬剤感受性、耐性機構の変化が予測される。

β-ラクタマーゼ産生菌に対するβ-ラクタマーゼ阻害剤の有用性をみると、ACVでは、E.coli、K.pneumoniaeの感受性が他のペニシリン系薬剤に比べ改善され、また、S/CについてもS.aureusの感受性がCPZ単体に比べ改善された。阻害剤とβ-ラクタマーゼに不安定なβ-ラクタム剤（アモキシリン、セフォペラゾン）との併用は、主剤の抗菌力を持続、増強され得るものと思われた。

ま と め

ニトロセフィン法によりβ-ラクタマーゼを測定し、薬剤感受性を検討した結果、β-ラクタマーゼ非産生菌では、P.aeruginosaを除き、ほとんどの薬剤に対し比較的安定した感受性を示し、産生菌では、H.influenzae、E.coliを除き、耐性菌が多くみられた。

β-ラクタマーゼ阻害剤の有用性についてみると、ACVでは、E.coli、K.pneumoniaeで感受性の改善がみられ、S/CではS.aureusの感受性が改善された。

今回の検討により、ニトロセフィン法の感度に若干の問題点がみられたので、アシドメトリー法などの併用も必要と思われた。

< 参考文献 >

- 1) 横田健他：薬剤感受性試験，臨床検査MOOK, 25: 1~32, 1987.
- 2) 松本慶蔵他：病原菌の今日的意義，インフルエンザ菌，化学療法の領域，2(3): 818~822, 1984.
- 3) 田吹和雄：最近のブドウ球菌感染症の諸問題，小児科，25: 889~904, 1984.
- 4) 島田馨他：黄色ブドウ球菌敗血症の研究，日本感染症，59: 459~463, 1985.
- 5) 西村忠史：細菌の抗菌薬感受性 グラム陽性菌，臨床検査MOOK, 25: 36~56, 1987.