

## 〈原 著〉

中部地方で分離された呼吸器又は口腔由来嫌気性菌及び  
口腔連鎖球菌の薬剤感受性サーベイランス (2017年～2018年)

中部アンチバイオグラム研究会

富士フィルム富山化学株式会社

大西由美<sup>1)</sup>・久田晴美<sup>1)</sup>・野村伸彦<sup>1)</sup>・水永真吾<sup>2)</sup>・太田浩敏<sup>3)</sup>・  
波多野正和<sup>4)</sup>・八島繁子<sup>5)</sup>・宮嶋友希<sup>6)</sup>・山本善裕<sup>6)</sup>・飛田征男<sup>7)</sup>・  
岩崎博道<sup>8)</sup>・大野智子<sup>9)</sup>・末松寛之<sup>9)</sup>・山岸由佳<sup>10)</sup>・三嶋廣繁<sup>11)</sup><sup>1)</sup> 富士フィルム富山化学株式会社<sup>2)</sup> 富士フィルム株式会社<sup>3)</sup> 岐阜大学医学部附属病院検査部

(現：愛知医科大学病院感染制御部感染検査室)

<sup>4)</sup> 岐阜県厚生農業協同組合連合会中濃厚生病院検査科<sup>5)</sup> 岐阜県立多治見病院臨床検査科<sup>6)</sup> 富山大学学術研究部医学系感染症学講座<sup>7)</sup> 福井大学医学部附属病院検査部<sup>8)</sup> 福井大学医学部附属病院感染制御部<sup>9)</sup> 愛知医科大学病院感染制御部<sup>10)</sup> 愛知医科大学病院感染症科 (現：高知大学医学部附属病院感染症科)<sup>11)</sup> 愛知医科大学病院感染症科

(2021年12月2日受付)

2017年1月から2018年12月の期間に中部地方の医療施設で分離された呼吸器又は口腔由来嫌気性菌及び微好気性菌である口腔連鎖球菌の薬剤感受性について調査した。嫌気性菌については併せて $\beta$ -lactamase産生性を検討した。

*Prevotella*属の $\beta$ -lactamase産生率は54.9%であった。 $\beta$ -lactamase阻害薬配合ペニシリン系薬及びカルバペネム系薬に対する*Prevotella*属の感性率は100%であったが、ceftriaxone (CTRX), moxifloxacin (MFLX) 及びclindamycin (CLDM) に対する感性率はそれぞれ86.3%, 72.6%及び74.5%であった。また、マクロライド系薬であるclarithromycin (CAM) 及びazithromycin (AZM) に対して感受性の低下した株が認められた。

*Fusobacterium*属の $\beta$ -lactamase阻害薬配合ペニシリン系薬, CTRX及びカルバペネム系薬に対する感性率は、いずれも100%であった。一方で、MFLX及びCLDMに対

しては耐性株が認められた。CAM及びAZMの90%最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC<sub>90</sub>) は、それぞれ>64 µg/mL及び>16 µg/mLであり、抗菌活性の低下傾向が認められた。

*Parvimonas* 属も *Fusobacterium* 属と同様に、β-lactamase 阻害薬配合ペニシリン系薬、CTRX及びカルバペネム系薬に対する感性率はいずれも100%であった。MFLXに対する感性率は92.3%であった。CAM, AZM及びCLDMのMIC<sub>90</sub>は、それぞれ>64 µg/mL, >16 µg/mL及び16 µg/mLであり、これらの薬剤に対しては感受性の低下傾向が認められた。

微好気性菌である *Streptococcus anginosus* group に対しては、β-lactamase 阻害薬配合ペニシリン系薬、CTRX及びカルバペネム系薬はいずれも良好な抗菌活性を示し、CTRX及びmeropenem (MEPM) に対する感性率は100%であった。キノロン系薬の抗菌活性はカルバペネム系薬と比較して弱かった。CAM及びAZMに対する感性率はいずれも74.2%であった。CLDMのMIC<sub>90</sub>は0.0625 µg/mLと良好な抗菌活性を示したが、耐性株が1株認められた。

今回の検討では、呼吸器又は口腔由来嫌気性菌及び口腔連鎖球菌のβ-lactamase 阻害薬配合ペニシリン系薬及びカルバペネム系薬に対する感受性は良好であったが、マクロライド系薬及びCLDMに対する感受性の低下傾向が認められた。今後も薬剤感受性動向を把握するために、継続的なサーベイランスが重要である。

## 序文

嫌気性菌及び口腔連鎖球菌は上気道、口腔内の常在菌であり、誤嚥性肺炎、壊死性肺炎、肺膿瘍、膿胸等に関与すると考えられていた<sup>1)</sup>。更に、近年開発された細菌の16S ribosomal RNA 遺伝子を標的とした網羅的細菌叢解析法では、市中肺炎においても *Fusobacterium* 属、*Prevotella* 属等の偏性嫌気性菌群や口腔連鎖球菌が高い割合で検出され、特に混合感染例においては約70%に嫌気性菌の関与が認められたと報告されている<sup>2,3)</sup>。嫌気性菌では近年β-lactamaseを産生する株が多く分離されており<sup>4~6)</sup>、混合感染時には嫌気性菌がβ-lactamaseの供給源となり間接的に病原性を呈している可能性が示唆されている。

また、市中肺炎及び医療関連肺炎患者の気管支肺胞洗浄液を用いた解析では、口腔連鎖球菌が検出菌の22.3%を占めていたと報告されている<sup>7)</sup>。

誤嚥リスクの有無別の解析を行なったところ、誤嚥リスク保有群において口腔連鎖球菌の分離率が有意に高く、口腔連鎖球菌の誤嚥性肺炎への関与が示唆されている<sup>7)</sup>。口腔連鎖球菌のうち、微好気性菌である *Streptococcus anginosus* group は肺炎、特に高齢者肺炎の原因菌であることが明らかになりつつある<sup>8~10)</sup>。

*Fusobacterium* 属、*Prevotella* 属及び *S. anginosus* group の本邦における薬剤感受性は概ね良好であるが、*Prevotella* 属ではβ-lactamase 産生菌が3割以上を占め、それに伴うペニシリン系薬及びセファロスポリン系薬に対する感受性の低下が報告されている<sup>4~6)</sup>。また、clindamycin (CLDM) に対する感受性の低下も認められる<sup>11,12)</sup>。*S. anginosus* group においてはマクロライド系薬及びCLDMに対する耐性株が分離されたとの報告がある<sup>5)</sup>。

これらの知見から、*Fusobacterium* 属、*Prevotella* 属等の嫌気性菌や口腔連鎖球菌の薬剤感受性を把

握することは、呼吸器感染症治療での薬剤選択において重要であると考えられる。そこで今回、2017年1月から2018年12月の期間に中部地方の医療施設で分離された呼吸器又は口腔由来嫌気性菌及び口腔連鎖球菌の薬剤感受性及び $\beta$ -lactamase産生性について調査したので報告する。

## I. 材料と方法

### 1. 使用菌株

2017年1月から2018年12月の期間に岐阜県立多治見病院、愛知医科大学病院、岐阜県厚生農業協同組合連合会中濃厚生病院、富山大学附属病院、岐阜大学医学部附属病院、福井大学医学部附属病院で分離された呼吸器検体又は口腔由来の嫌気性菌である *Prevotella* 属、*Fusobacterium* 属、*Parvimonas* 属及び微好気性菌である *Streptococcus anginosus* group を対象とした。菌株の内訳は、*Prevotella* 属 51 株、*Fusobacterium* 属 23 株、*Parvimonas* 属 13 株、*S. anginosus* group 31 株であった。これらの菌株については日本臨床微生物学会“疫学研究に関する倫理指針”<sup>13)</sup> を遵守し、連結不可能匿名化された情報のみを用いた。

### 2. $\beta$ -lactamase 産生試験

偏性嫌気性菌について $\beta$ -lactamase産生試験を実施した。 $\beta$ -lactamase産生試験は、ニトロセフィン法であるセフィナーゼディスク（日本ベクトン・ディッキンソン）を用いて行った。

### 3. 薬剤感受性測定

最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration: MIC）は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法を参考に<sup>14,15)</sup>、フローズンプレート‘栄研’（栄研化学）を用いた微量液体希釈法で測定した。偏性嫌気性菌については、測定培地として 5 $\mu$ g/mL hemin, 1 $\mu$ g/mL vitamin K1, 5%

ウマ溶血液加 Brucella broth を用い、嫌気条件下にて 36°C, 46~48 時間培養後、菌の発育が認められない最小の薬剤濃度を MIC とした。微好気性菌である *S. anginosus* group については、測定培地として 2.5% ウマ溶血液加 Cation-adjusted Mueller Hinton broth を用い、大気条件下にて 35°C, 20~24 時間培養後、MIC を判定した。

感受性測定には、 $\beta$ -lactamase 阻害薬配合ペニシリン系薬として clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), sultamicillin (SBTPC) 及び tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), セフェム系薬として ceftriaxone (CTRX), カルバペネム系薬として meropenem (MEPM) 及び imipenem (IPM), キノロン系薬として tosufloxacin (TFLX), garenoxacin (GRNX), levofloxacin (LVFX) 及び moxifloxacin (MFLX), マクロライド系薬として clarithromycin (CAM) 及び azithromycin (AZM), リンコマイシン系として clindamycin (CLDM) の計 14 薬剤を用いた。なお、CVA/AMPC, SBT/ABPC 及び TAZ/PIPC は、それぞれ AMPC, ABPC 及び PIPC 換算として測定した。CVA/AMPC は 1:2 の濃度比、SBT/ABPC は 1:2 の濃度比、TAZ/PIPC は TAZ 濃度を 4 $\mu$ g/mL に固定して感受性を測定した。CLSI の薬剤感受性基準<sup>16)</sup> を用いて、各薬剤に対する感性率を算出した。

## II. 結果

### 1. *Prevotella* 属

*Prevotella* 属 51 株の菌種別の内訳は、*P. melaninogenica* 15 株 (29.4%), *P. intermedia* 10 株 (19.6%), *P. buccae* 8 株 (15.7%), *P. nigrescens* 4 株 (7.8%), *P. denticola* 及び *P. baroniae* が各 2 株 (3.9%), *P. loescheii*, *P. oris* 及び *P. veroralis* が各 1 株 (2.0%) であった。7 株 (13.7%) については菌種を特定できなかった。*P. melaninogenica* 等の

Table 1. *Prevotella* 属 51 株に対する各種抗菌薬の MIC 分布, MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub>

Antimicrobial agents	MIC (μg/mL)														MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	CLSI %S	
	≤0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128				>128
CVA/AMPC			20 <sup>a)</sup>	9	8	5	3	4	2							0.125	2	100
SBT/ABPC			15 <sup>a)</sup>	9	6	8	7	3	3							0.25	2	100
SBTPC			6 <sup>a)</sup>	9	11	4	10	7	1	3						0.25	2	—
TAZ/PIPC			51 <sup>a)</sup>													≤0.0625	≤0.0625	100
CTRX			7 <sup>a)</sup>	2	14	3	3	4	5	3	3	3	2	1	1	0.5	32	86.3
MEPM	28	14	9													≤0.0156	0.0625	100
IPM	35	15	1													≤0.0156	0.0313	100
TFLX				5	18	20	3	3	1	1						0.5	1	—
GRNX		2	12	16	10	8	1	1	1							0.125	0.5	—
LVFX				1	6	23	6	1	4	3	5	1	1			0.5	16	—
MFLX				2	7	27		1	2	9	2	1				0.5	8	72.6
CAM		6	8	13	9	1	2	4	1	3	1	1	1	1 <sup>b)</sup>		0.125	8	—
AZM				2	5	8	14	3	7							1	>16	—
CLDM	36	1	1													≤0.0156	>128	74.5

a) ≤0.0625 μg/mL, b) &gt;64 μg/mL, c) &gt;16 μg/mL

グレー部分は MIC 測定濃度範囲外

黒色色素産生株が 62.7% を占めており, *P. buccae* 等の色素非産生株は 23.5% であった。β-lactamase 産生率は *Prevotella* 属全体では 54.9%, 黒色色素産生株では 65.6%, 色素非産生株では 16.7% であり, 黒色色素産生株の方が色素非産生株よりも高い β-lactamase 産生率を示した。

*Prevotella* 属 51 株に対する MIC 分布, MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> を Table 1 に示す。β-lactamase 阻害薬配合ペニシリン系薬及びカルバペネム系薬は良好な抗菌活性を示し, CLSI の判定基準<sup>16)</sup> による感性率はいずれの薬剤に対しても 100% であった。CTRX の全体での MIC<sub>90</sub> は 32 μg/mL であり, CTRX に対する感性率は 86.3% を示したが, 薬剤感受性は二峰性分布を示した。キノロン系薬では, GRNX 及び TFLX の MIC<sub>90</sub> がそれぞれ 0.5 μg/mL 及び 1 μg/mL と良好な抗菌活性を示したが, MFLX に対する感性率は 72.6% にとどまっていた。CAM, AZM に対しては感受性の低下した株が認められ, CLDM の MIC 分布は二峰性を示した。CLDM に対する感性率は 74.5% であった。

今回測定した薬剤の中で CLSI の薬剤感受性基準<sup>16)</sup> がある 8 薬剤 (CVA/AMPC, SBT/ABPC, TAZ/PIPC, CTRX, MEPM, IPM, MFLX 及び CLDM) のいずれかに非感性の株の割合は 45.1% であった。また, CTRX, MFLX 及び CLDM の 3 剤

Table 2. β-lactamase 産生の有無別の *Prevotella* 属に対する各種抗菌薬の MIC<sub>90</sub>

Antimicrobial agents	MIC <sub>90</sub> (μg/mL)		産生株 MIC <sub>90</sub> /非産生株 MIC <sub>90</sub>
	β-lactamase 産生株	β-lactamase 非産生株	
CVA/AMPC	2	0.125	16
SBT/ABPC	4	0.125	32
SBTPC	8	0.25	32
TAZ/PIPC	≤0.0625	≤0.0625	1
CTRX	64	0.25	256
MEPM	0.0625	0.0625	1
IPM	0.0313	0.0313	1
TFLX	2	0.5	4
GRNX	0.5	0.5	1
LVFX	16	4	4
MFLX	8	8	1
CAM	32	0.25	128
AZM	>16	4	>4
CLDM	>128	0.0313	>4096

全てに耐性を示す株が 2 株 (3.9%) 存在し, いずれも β-lactamase 産生の *P. intermedia* であった。

β-lactamase 産生の有無別で各薬剤の MIC<sub>90</sub> を比較すると, β-lactamase 産生株に対する MIC<sub>90</sub> は, CVA/AMPC, SBT/ABPC, SBTPC, CTRX, CAM 及び CLDM において非産生株に対する値の 16 倍以上であった (Table 2)。CTRX に非感性の株は全て β-lactamase 産生株であった。

黒色色素産生性別の各薬剤の MIC<sub>90</sub> を Table 3 に示す。CAM, AZM 及び CLDM の黒色色素産生株に対する MIC<sub>90</sub> は, 非産生株に対する MIC<sub>90</sub> の

4倍以上大きく、黒色色素産生株は色素非産生株と比較してこれらの3薬剤に対する感受性が低い傾向が認められた。

2. *Fusobacterium* 属

*Fusobacterium* 属23株の菌種別の内訳は *F. nucleatum* が12株 (52.2%), *F. necrophorum* が9株 (39.1%) であった。2株 (8.7%) については菌種を特定できなかった。β-lactamase産生株が1株 (4.3%) 認められた。

*Fusobacterium* 属23株に対するMIC分布、MIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>をTable 4に示す。β-lactamase阻

害薬配合ペニシリン系薬、CTRX及びカルバペネム系薬は良好な抗菌活性を示した。CLSIの判定基準<sup>16)</sup>が定められているCVA/AMPC, SBT/ABPC, TAZ/PIPC, CTRX, MEPM及びIPMに対する感性率は、いずれも100%であった。ただし、TAZ/PIPCのMIC値が8μg/mLと高い値を示す株も1株認められた。キノロン系薬では、TFLXのMIC<sub>90</sub>が1μg/mLと最も低かった。MFLXに対する感性率は60.9%であり、感性率の低下が認められた。マクロライド系薬であるCAM及びAZMのMIC<sub>90</sub>は、それぞれ>64μg/mL及び>16μg/mLであり、抗菌活性の低下傾向が認められた。CLDMのMIC<sub>90</sub>は2μg/mLであったが、耐性株が2株認められた。

*Fusobacterium* 属23株の内、MFLXとCLDMの2剤に耐性を示す株が1株存在したが、3剤以上に耐性を示す株は存在しなかった。

3. *Parvimonas* 属

*Parvimonas* 属13株の内、11株が *P. micra* であり、β-lactamase産生株は認められなかった。

*Parvimonas* 属の薬剤感受性成績をTable 5に示す。β-lactamase阻害薬配合ペニシリン系薬、CTRX及びカルバペネム系薬は良好な抗菌活性を示した。*Fusobacterium* 属と同様に、CVA/AMPC、

Table 3. 黒色色素産生性別の *Prevotella* 属に対する各種抗菌薬のMIC<sub>90</sub>

Antimicrobial agents	MIC <sub>90</sub> (μg/mL)		産生株MIC <sub>90</sub> / 非産生株MIC <sub>90</sub>
	色素産生株	色素非産生株	
CVA/AMPC	2	2	1
SBT/ABPC	2	2	1
SBTPC	2	2	1
TAZ/PIPC	≤0.0625	≤0.0625	1
CTRX	64	32	2
MEPM	0.0625	0.0625	1
IPM	0.0313	0.0313	1
TFLX	1	0.5	2
GRNX	0.5	0.5	1
LVFX	8	4	2
MFLX	8	8	1
CAM	8	1	8
AZM	>16	4	>4
CLDM	128	0.0625	2048

Table 4. *Fusobacterium* 属23株に対する各種抗菌薬のMIC分布、MIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>

Antimicrobial agents	MIC (μg/mL)														MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	CLSI %S	
	≤0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128				>128
CVA/AMPC			22 <sup>a)</sup>					1								≤0.0625	≤0.0625	100
SBT/ABPC			22 <sup>a)</sup>						1							≤0.0625	≤0.0625	100
SBTPC			19 <sup>a)</sup>	3						1						≤0.0625	0.125	—
TAZ/PIPC			22 <sup>a)</sup>							1						≤0.0625	≤0.0625	100
CTRX			21 <sup>a)</sup>	1	1											≤0.0625	≤0.0625	100
MEPM	22				1											≤0.0156	≤0.0156	100
IPM	16	5	1			1										≤0.0156	0.0313	100
TFLX			2 <sup>b)</sup>	3	8	4	4	2								0.25	1	—
GRNX		1		4	5	5	2	1	2	2			1 <sup>b)</sup>			0.5	8	—
LVFX				1	6	6	6	1		3	4		1	1		1	16	—
MFLX			1	5	5		3		2	2	5					1	16	60.9
CAM						1	2	1	3	1	8		2	2	3 <sup>c)</sup>	16	>64	—
AZM				1	2	6	3	5	3			3 <sup>d)</sup>				1	>16	—
CLDM	10	9	1						1					1	1	0.03	2	91.3

a) ≤0.0625μg/mL, b) >32μg/mL, c) >64μg/mL, d) >16μg/mL  
 グレー部分はMIC測定濃度範囲外

**Table 5. *Parvimonas* 属 13 株に対する各種抗菌薬の MIC 分布, MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub>**

Antimicrobial agents	MIC (μg/mL)														MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	CLSI %S	
	≤0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128				>128
CVA/AMPC	13 <sup>a)</sup>															≤0.0625	≤0.0625	100
SBT/ABPC	13 <sup>a)</sup>															≤0.0625	≤0.0625	100
SBTPC	13 <sup>a)</sup>															≤0.0625	≤0.0625	—
TAZ/PIPC	13 <sup>a)</sup>															≤0.0625	≤0.0625	100
CTRX	11 <sup>a)</sup>			2												≤0.0625	0.125	100
MEPM	13															≤0.0156	≤0.0156	100
IPM	7	6														≤0.0156	0.0313	100
TFLX	9 <sup>a)</sup>				1	2	1									≤0.0625	0.5	—
GRNX	4	4	1			2	1		1							0.0313	1	—
LVFX					8	1		2	1	1						0.25	4	—
MFLX					8	1	1	2			1					0.25	2	92.3
CAM						6	4									1	>64	—
AZM							5	4	1							2	>16	—
CLDM		1	8	1			1				1		1			0.0625	16	84.6

a) ≤0.0625 μg/mL, b) >64 μg/mL, c) >16 μg/mL  
 グレー部分は MIC 測定濃度範囲外

**Table 6. *S. anginosus* group 31 株に対する各種抗菌薬の MIC 分布, MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub>**

Antimicrobial agents	MIC (μg/mL)														MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	CLSI %S	
	≤0.0039	0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32				64
CVA/AMPC	5 <sup>a)</sup>		8	10	7	1										0.0625	0.125	—
SBT/ABPC	8		7	11	5											0.125	0.25	—
SBTPC	4		8	3	12	4										0.25	0.5	—
TAZ/PIPC	6		9	10	6											0.125	0.25	—
CTRX	4		1	5	20	1										0.25	0.25	100
MEPM	7 <sup>a)</sup>		9	14	1											0.0313	0.0625	100
IPM	24 <sup>a)</sup>		7													≤0.0156	0.0313	—
TFLX	5		8	16	2											0.125	0.125	—
GRNX	5 <sup>a)</sup>		9	14	3											0.0625	0.0625	—
LVFX						8	21	2								0.5	0.5	100
MFLX			2	5	15	9										0.125	0.25	—
CAM			1	18	4		1	4	3							0.0313	1	74.2
AZM			1	1	16	5		1	2	4	1					0.0625	4	74.2
CLDM	7 <sup>a)</sup>		17	6										1 <sup>b)</sup>		0.0313	0.0625	96.8

a) ≤0.0156 μg/mL, b) >32 μg/mL  
 グレー部分は MIC 測定濃度範囲外

SBT/ABPC, TAZ/PIPC, CTRX, MEPM 及び IPM に対する感性率は、いずれも 100%であった。キノロン系薬は、全般的に高い MIC 値を示し、MFLX に対する耐性株が認められた。MFLX 以外のキノロン系薬に対する CLSI の薬剤感受性基準は設定されていないが、MIC 値が 4 μg/mL 以上を示す株が存在した。CAM, AZM 及び CLDM の MIC<sub>90</sub> は、それぞれ >64 μg/mL, >16 μg/mL 及び 16 μg/mL であり、これらの薬剤に対する感受性の低下傾向が認められた。

*Parvimonas* 属 13 株の内、MFLX と CLDM の 2 剤に耐性を示す株が 1 株存在したが、3 剤以上に耐性を示す株は存在しなかった。

#### 4. *S. anginosus* group

*S. anginosus* group 31 株の菌種別の内訳は、*S. constellatus* 17 株 (54.8%), *S. anginosus* 10 株 (32.3%), *S. intermedius* 4 株 (12.9%) であった。

*S. anginosus* group 31 株に対する MIC 分布, MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> を Table 6 に示す。β-lactamase 阻害薬配合ペニシリン系薬は良好な抗菌活性を示し、CVA/AMPC, SBT/ABPC, SBTPC 及び TAZ/PIPC の MIC<sub>90</sub> は、それぞれ 0.125 μg/mL, 0.25 μg/mL, 0.5 μg/mL 及び 0.25 μg/mL であった。CTRX 及びカルバペネム系薬も良好な抗菌活性を示し、CTRX 及び MEPM に対する感性率はいずれも 100%であった。キノロン系薬は、カルバペネム

系薬と比較すると高いMIC値を示したが、キノロン系薬の中ではGRNXのMIC<sub>90</sub>が0.0625 $\mu$ g/mLと、最も低い値を示した。マクロライド系薬であるCAM及びAZMに対する感性率はいずれも74.2%であり、耐性株が認められた。CLDMのMIC<sub>90</sub>は0.0625 $\mu$ g/mLと良好な抗菌活性を示したが、耐性株が1株認められた。

### III. 考察

肺炎による死亡者数は社会の高齢化に伴い増加している。2020年の日本の人口動態統計<sup>17)</sup>によると、肺炎及び誤嚥性肺炎はそれぞれ死因の第5位及び第6位であり、両者を合わせると、肺炎は老衰に次いで第4位の死因である。肺炎の原因菌については、従来の喀痰培養を中心とした原因菌検索では同定できない場合も多く、嫌気性菌等の培養が困難な菌種の頻度や重要性については不明な点が多かった。しかし、近年の原因菌検索手法の発展により、市中肺炎や誤嚥性肺炎における嫌気性菌及び口腔連鎖球菌の重要性が明らかになりつつある<sup>2,7)</sup>。

今回、我々は2017年1月から2018年12月の期間に中部地方の医療施設で分離された呼吸器又は口腔由来嫌気性菌及び口腔連鎖球菌の薬剤感受性について調査した。嫌気性菌については併せて $\beta$ -lactamase産生性を検討した。

本検討における*Prevotella*属の $\beta$ -lactamase産生率は54.9%であり、既報と比較してやや低い値を示した<sup>6,18)</sup>。*Prevotella*属が主として産生するのは*cfxA/cfxA2*型の $\beta$ -lactamaseであり<sup>18)</sup>、 $\beta$ -lactamase阻害薬により阻害されるとされている<sup>19)</sup>。今回の検討では、 $\beta$ -lactamase産生株に対するCVA/AMPC及びSBT/ABPCのMIC<sub>90</sub>はCLSIの薬剤感受性基準<sup>16)</sup>では感性和判定される値ではあるが、非産生株と比較して高い値を示した。既報においても同様に $\beta$ -lactamase産生株でCVA/AMPCの

MICの上昇が認められている<sup>20~23)</sup>。その理由として、*cfxA/cfxA2*のアミノ酸変異による性状の変化<sup>19)</sup>や膜透過性の変化等の $\beta$ -lactamase産生以外のメカニズムが考えられる。

*Fusobacterium*属では、 $\beta$ -lactamase産生株が1株分離された。本邦では $\beta$ -lactamase産生株の分離はまれであるが<sup>6,18)</sup>、欧州や米国では*Fusobacterium*属の $\beta$ -lactamase産生率は10~40%程度との報告があり<sup>24~26)</sup>、今後の産生率の上昇に注意が必要であると考えられる。

今回感受性を測定した薬剤の内、 $\beta$ -lactamase阻害薬配合ペニシリン系薬及びカルバペネム系薬は、いずれの菌種に対しても良好な抗菌活性を示した。CTR<sub>X</sub>も*Fusobacterium*属、*Parvimonas*属及び*S. anginosus* groupに対しては良好な抗菌活性を示した。*Prevotella*属においては $\beta$ -lactamase産生株はCTR<sub>X</sub>に耐性を示したが、 $\beta$ -lactamase非産生株は全て感性であった。CAM及びAZMについては、偏性嫌気性3菌属のいずれにおいてもMIC<sub>90</sub>がそれぞれ>64 $\mu$ g/mL及び>16 $\mu$ g/mLの株が存在し、*S. anginosus* groupでは耐性株が認められた。CLDMのMIC rangeはいずれの菌種に対しても広く、耐性株が存在していた。これらの傾向は、本邦でのこれまでの報告と概ね同じであった<sup>5,6,11,18,27~30)</sup>。

マクロライド系薬に対する耐性機構としては、主として23SrRNAのメチル化が挙げられ、構成的にメチル化遺伝子(erm)を発現する株はCLDMに対しても耐性を示す<sup>31)</sup>。今回の検討では、*Prevotella*属及び*Parvimonas*属ではマクロライド系薬とCLDMの交差耐性が認められ、これらの株は上述の耐性機構を有すると考えられる。一方で、*Fusobacterium*属及び*S. anginosus* groupのマクロライド耐性株はCLDMに耐性を示さない株が多く、その耐性機構としては誘導型のメチル化遺伝子の保有や排出ポンプの関与<sup>31,32)</sup>、あるいはその他の因子が考えられる。誘導型メチル化

Table 7. 2系統以上の薬剤に耐性を示した $\beta$ -lactamase産生株

Strain	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )													$\beta$ -lactamase <sup>a)</sup>	
	CVA/ AMPC	SBT/ ABPC	SBTPC	TAZ/PIPC	CTRX	MEPM	IPM	TFLX	GRNX	LVFX	MFLX	CAM	AZM		CLDM
<i>P. intermedia</i>	0.5	1	2	$\leq 0.0625$	16	0.0313	$\leq 0.0156$	0.5	0.25	4	<b>8</b>	1	>16	<b>128</b>	+
<i>P. intermedia</i>	2	2	4	$\leq 0.0625$	<b>128</b>	$\leq 0.0156$	0.0313	1	0.5	8	<b>8</b>	0.25	1	<b>64</b>	+
<i>P. intermedia</i>	0.5	1	2	$\leq 0.0625$	<b>64</b>	0.0625	0.0625	1	0.5	4	<b>8</b>	8	>16	> <b>128</b>	+
<i>P. melaninogenica</i>	1	2	2	$\leq 0.0625$	> <b>128</b>	0.0625	0.0313	0.5	0.125	1	0.5	16	>16	> <b>128</b>	+
<i>P. melaninogenica</i>	$\leq 0.0625$	0.25	0.5	$\leq 0.0625$	0.25	$\leq 0.0156$	$\leq 0.0156$	2	0.5	8	<b>8</b>	2	>16	<b>64</b>	+
<i>P. melaninogenica</i>	1	1	2	$\leq 0.0625$	8	0.0313	$\leq 0.0156$	0.5	0.5	16	<b>8</b>	4	>16	<b>64</b>	+
<i>Prevotella</i> sp	0.125	0.25	1	$\leq 0.0625$	1	0.0313	0.0313	8	4	64	<b>32</b>	64	>16	> <b>128</b>	+
<i>Prevotella</i> sp	0.125	0.25	0.5	$\leq 0.0625$	4	$\leq 0.0156$	0.0313	0.125	0.25	16	<b>16</b>	>64	>16	> <b>128</b>	+

a)  $\beta$ -lactamase + : 産生, - : 非産生太字はCLSIの薬剤感受性基準<sup>16)</sup>における耐性を示す

遺伝子保有の場合、CLDMに感性であっても、CLDMが臨床効果を示さない可能性があることから、注意が必要である。

キノロン系薬の*Parvimonas*属に対する抗菌活性は $\beta$ -lactam系薬と比較すると明らかに低くなっており、MIC値が $4\mu\text{g/mL}$ 以上を示す株が散見されたことは注目に値する。*Prevotella*属及び*Fusobacterium*属のMFLXに対する感性率も、それぞれ72.6%及び60.9%であり、感性率の低下が認められた。既報においても、地域により差はあるものの、*Prevotella*属及び*Fusobacterium*属のMFLXに対する感性率の低下傾向が認められており<sup>5,11,27)</sup>、今後の感受性動向を注視する必要がある。また、*Prevotella*属及び*Fusobacterium*属に対するMIC<sub>90</sub>はキノロン系薬の間で異なっていたことから、複数の薬剤の感受性を検討することが重要と考えられる。

今回検討した偏性嫌気性菌の薬剤感受性は概ね良好であったが、2系統以上の薬剤に耐性を示す $\beta$ -lactamase産生株が8株存在した(Table 7)。そのうちの7株は、MFLX及びCLDMの両方に耐性を示し、かつ $\beta$ -lactamaseを産生する多剤耐性株であった。*Prevotella*属においては、近年、キノロン系薬に対する感受性の低下<sup>12)</sup>や、 $\beta$ -lactamase産生率の上昇<sup>6)</sup>が報告されており、今後このような多剤耐性株の増加が懸念される。また、本邦の嫌気性菌及び口腔連鎖球菌の薬剤感受性サーベイラ

ンスの報告は少ないが、薬剤によっては地域により薬剤感受性に差が認められる<sup>5,6,11,27)</sup>ことから、今後も全国及び地域の薬剤感受性動向を把握する必要がある。

*Prevotella*属は菌種により薬剤感受性が異なるとの報告<sup>20,23)</sup>があるが、今回の検討では収集株数が少なく、菌種別の集計を実施することができなかった。より詳細な薬剤感受性動向の把握のためには、十分な菌株数での検討が望まれる。

以上、2017年1月から2018年12月の期間に中部地方の医療施設で分離された呼吸器又は口腔由来嫌気性菌及び口腔連鎖球菌の薬剤感受性を検討したところ、いずれの菌属も $\beta$ -lactamase阻害薬配合ペニシリン系薬及びカルバペネム系薬に対しては良好な感受性を示したが、マクロライド系薬及びCLDMに対する感受性の低下傾向が認められた。また、*Prevotella*属、*Fusobacterium*属及び*Parvimonas*属では2系統以上の薬剤に耐性を示す菌株が存在していたことから、今後も継続的な地域サーベイランスの実施が重要であると考えられる。

## 利益相反

著者 三嶋 廣繁は、MSD株式会社、富士フィルム富山化学株式会社、ミヤリサン製薬株式会社、第一三共株式会社、ファイザー株式会社、アステラス製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、日本ベクトン・ディッキンソン株式会社より講演料

を、株式会社フコク、Meiji Seika ファルマ株式会社、積水メディカル株式会社より研究費を、塩野義製薬株式会社、第一三共株式会社、富士フィルム富山化学株式会社、大日本住友製薬株式会社、旭化成ファーマ株式会社、ファイザー株式会社より奨学寄附金を受けている。著者 岩崎 博道は、パナソニック株式会社より研究費を、塩野義製薬株式会社より奨学寄付金を受けている。著者 大西 由美、久田 晴美及び野村 伸彦は富士フィルム富山化学株式会社の社員である。著者 水永 真吾は富士フィルム株式会社の社員である。

## 引用文献

- 1) Bartlett JG: Anaerobic bacterial infection of the lung. *Anaerobe*. 2012; 18: 235-9.
- 2) Yamasaki K, Kawanami T, Yatera K, *et al.*: Significance of anaerobes and oral bacteria in community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2013; 8: e63103.
- 3) 迎 寛: 肺炎診療: 細菌叢解析でわかった新たな知見~呼吸器感染症における嫌気性菌の役割. *日本化学療法学会雑誌* 2016; 64: 647-51.
- 4) Kanasaka I, Kanayama A, Nakanishi Y, *et al.*:  $\beta$ -lactamase production and ceftriaxone resistance of *Prevotella* species isolated from odontogenic infections. *Oral Therapeut Pharmacol*. 2015; 34: 100-5.
- 5) Kaneko A, Matumoto T, Iwabuchi H, *et al.*: Antimicrobial susceptibility surveillance of bacterial isolates recovered in Japan from odontogenic infection in 2013. *J Infect Chemother*. 2020; 26: 882-9.
- 6) Fujita K, Takata I, Sugiyama H, *et al.*: Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of anaerobic bacteria which can cause aspiration pneumonia. *Anaerobe*. 2019; 57: 86-9.
- 7) Akata K, Yatera K, Yamasaki K, *et al.*: The significance of oral streptococci in patients with pneumonia with risk factors for aspiration: the bacterial floral analysis of 16S ribosomal RNA gene using bronchoalveolar lavage fluid. *BMC Pulm Med*. 2016; 16: 79-90.
- 8) Noguchi S, Mukae H, Kawanami T, *et al.*: Bacteriological assessment of healthcare-associated pneumonia using a clone library analysis. *PLoS One*. 2015; 10: e0124697.
- 9) Saito A, Kohno S, Matsushima T, *et al.*: Prospective multicenter study of the causative organisms of community acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemother*. 2006; 12: 63-9.
- 10) Sugihara E, Kido Y, Okamoto M, *et al.*: Clinical features of acute respiratory infections associated with the *Streptococcus milleri* group in the elderly. *Kurume Med J*. 2004; 51: 53-7.
- 11) Shimura S, Watari H, Komatsu M, *et al.*: Antimicrobial susceptibility surveillance of obligate anaerobic bacteria in the Kinki area. *J Infect Chemother*. 2019; 25: 837-44.
- 12) Kaneko A: Bacteriology of odontogenic infections. *Oral Therapeut Pharmacol*. 2015; 34: 85-93.
- 13) 日本臨床微生物学会: 「疫学研究に関する倫理指針」の施行等について. *日本臨床微生物学会誌* 2002; 12: 141.
- 14) CLSI: Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard-ninth edition. M11-A9 38: 2018.
- 15) CLSI: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-tenth edition. M07-A11 38: 2018.
- 16) CLSI: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100, 29th edition: 2019.
- 17) 厚生労働省: 令和2年(2020)人口動態統計(確定数)の概況 第5表 性別にみた死因順位(第10位まで)別死亡数・死亡率(人口10万対)・構成割合. 2021-09-10. [https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/dl/10\\_h6.pdf](https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/dl/10_h6.pdf) (アクセス日2022-01-24)
- 18) Tran CM, Tanaka K, Watanabe K: PCR-based detection of resistance genes in anaerobic bacteria isolated from intra-abdominal Infections. *J Infect Chemother*. 2013; 19: 279-90.
- 19) Madinier I, Fosse T, Giudicelli, *et al.*: Cloning and biochemical characterization of a class A

- $\beta$ -lactamase from *Prevotella intermedia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45: 2386–9.
- 20) Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, *et al.*: Incidence of beta-lactamase production and antimicrobial susceptibility of anaerobic gram-negative rods isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections. *Oral Microbiol Immunol*. 2001; 16: 10–5.
- 21) Kuriyama T, Williams DW, Yanagisawa M, *et al.*: Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. *Oral Microbiol Immunol*. 2007; 22: 285–8.
- 22) Sherrard LJ, Graham KA, McGrath SJ, *et al.*: Antibiotic resistance in *Prevotella* species isolated from patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68: 2369–74.
- 23) Sherrard LJ, Schaible B, Graham KA, *et al.*: Mechanisms of reduced susceptibility and genotypic prediction of antibiotic resistance in *Prevotella* isolated from cystic fibrosis (CF) and non-CF patients. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69: 2690–8.
- 24) Maestre JR, Bascones A, Sánchez P, *et al.*: Odontogenic bacteria in periodontal disease and resistance patterns to common antibiotics used as treatment and prophylaxis in odontology in Spain. *Rev Esp Quimioter*. 2007; 20: 61–7.
- 25) Behra-Miellet J, Calvet L, Mory F, *et al.*: Antibiotic resistance among anaerobic Gram-negative bacilli: lessons from a French multicentric survey. *Anaerobe*. 2003; 9 :105–11.
- 26) Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ, *et al.*: Prevalence of  $\beta$ -lactamase producing bacteria in human periodontitis. *J Periodont Res*. 2013; 48: 493–9.
- 27) Yunoki T, Matsumura Y, Yamamoto M, *et al.*: Genetic identification and antimicrobial susceptibility of clinically isolated anaerobic bacteria: A prospective multicenter surveillance study in Japan. *Anaerobe*. 2017; 48: 215–23.
- 28) Tateda K, Ohno A, Ishii Y, *et al.*: Surveillance of in vitro susceptibilities to levofloxacin and various antibacterial agents for 11,705 clinical isolates obtained from 65 centers in 2016. *Jpn J Antibiot*. 2018; 71: 273–98.
- 29) Inubushi J, Liang K: Update on minocycline in vitro activity against odontogenic bacteria. *J Infect Chemother*. 2020; 26: 1334–7.
- 30) Amano A, Matsuzaki K, Kishi N, *et al.*: *In vitro* activity of sitafloxacin against clinical isolates in 2012. *Jpn J Antibiot*. 2013; 66: 311–30.
- 31) Leclercq R, Courvalin P: Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35: 1267–72.
- 32) Sutcliffe J, Tait-Kamradt A, Wondrack L: *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40: 1817–24.
-

Sensitivity surveillance of anaerobic bacteria and oral streptococci isolated from respiratory tract or oral cavities for several antimicrobial agents in the Chubu region of Japan (2017–2018)

Working Group of Chubu Anti-biogram Study Group  
FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.

Yoshimi Oonishi<sup>1)</sup>, Harumi Hisada<sup>1)</sup>, Nobuhiko Nomura<sup>1)</sup>, Shingo Mizunaga<sup>2)</sup>, Hirotooshi Ohta<sup>3)</sup>, Masakazu Hatano<sup>4)</sup>, Shigeko Yashima<sup>5)</sup>, Yuki Miyajima<sup>6)</sup>, Yoshihiro Yamamoto<sup>6)</sup>, Yukio Hida<sup>7)</sup>, Hiromichi Iwasaki<sup>8)</sup>, Tomoko Ohno<sup>9)</sup>, Hiroyuki Suemathu<sup>9)</sup>, Yuka Yamagishi<sup>10)</sup> and Hiroshige Mikamo<sup>11)</sup>

<sup>1)</sup> FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.

<sup>2)</sup> FUJIFILM Corporation

<sup>3)</sup> Clinical Laboratory of Internal Medicine, Gifu University School of Medicine (Current affiliation: Division of Infection Control and Prevention, Aichi Medical University Hospital)

<sup>4)</sup> Clinical Laboratories, Chuno Kosei Hospital

<sup>5)</sup> Clinical Laboratories, Gifu Prefectural Tajimi Hospital

<sup>6)</sup> Department of Clinical Infectious Diseases Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences University of Toyama

<sup>7)</sup> Department of Clinical Laboratories, University of Fukui Hospital

<sup>8)</sup> Division of Infection Control and Prevention, University of Fukui Hospital

<sup>9)</sup> Division of Infection Control and Prevention, Aichi Medical University Hospital

<sup>10)</sup> Department of Infection, Aichi Medical University (Current affiliation: Department of Infection, Kochi Medical School Hospital)

<sup>11)</sup> Department of Infection, Aichi Medical University

Antimicrobial susceptibilities for anaerobic bacteria and microaerophilic oral streptococci isolated from respiratory tract or oral cavities at medical facilities in the Chubu region of Japan between January, 2017 and December, 2018 were examined.  $\beta$ -lactamase production test was also performed on anaerobic bacteria.

$\beta$ -lactamase was detected in 54.9% of *Prevotella* species. The susceptibility rates of *Prevotella* species for penicillin/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations and carbapenems were 100%, respectively. The susceptibility rates for ceftriaxone (CTRX), moxifloxacin (MFLX) and clindamycin (CLDM) were 86.3%, 72.6% and 74.5%, respectively. There were strains with decreased susceptibility to clarithromycin (CAM) or azithromycin (AZM).

The susceptibility rates of *Fusobacterium* species for penicillin/ $\beta$ -lactamase inhibitor

combinations, CTRX and carbapenems were 100%, respectively. The strains resistant to MFLX or CLDM were detected. The MIC<sub>90</sub> values of CAM and AZM were >64 µg/mL and >16 µg/mL, respectively, suggesting decreased antimicrobial activity of CAM and AZM.

As with *Fusobacterium* species, the susceptibility rates of *Parvimonas* species for penicillin/β-lactamase inhibitor combinations, CTRX and carbapenems were 100%, respectively. The susceptibility rate for MFLX was 92.3%. The MIC<sub>90</sub> values of CAM, AZM and CLDM were >64 µg/mL, >16 µg/mL and 16 µg/mL, respectively. Decrease of susceptibility to CAM, AZM and CLDM was observed.

Penicillin/β-lactamase inhibitor combinations, CTRX and carbapenems showed good antimicrobial activity against *Streptococcus anginosus* group. The susceptibility rates for CTRX and meropenem (MEPM) were 100%, respectively. The antimicrobial activities of quinolones were weaker than those of carbapenems. The susceptibility rates for CAM and AZM were 74.2%, respectively. CLDM also showed good antimicrobial activity, the MIC<sub>90</sub> value was 0.0625 µg/mL. However, there was one strain showed resistance to CLDM.

In this study, anaerobic bacteria and oral streptococci isolated from respiratory tract or oral cavities showed high susceptibility to penicillin/β-lactamase inhibitor combinations and carbapenems. However, decrease of susceptibility to macrolides and CLDM was observed. This suggests the importance of continuous surveillance to assess the antimicrobial susceptibility.