

【短報】

誤嚥性肺炎の起炎菌として高頻度に分離される口腔内細菌の薬剤感受性

金子 明寛¹⁾・山根 伸夫²⁾・渡辺 大介³⁾・水澤 伸仁³⁾
松崎 薫⁴⁾・長谷川美幸⁴⁾・佐藤 弓枝⁴⁾・小林 寅詰⁴⁾

¹⁾ 東海大学医学部外科学系口腔外科学*

²⁾ 足利赤十字病院口腔外科

³⁾ 医療法人社団 松和会池上総合病院歯科口腔外科

⁴⁾ 三菱化学メディエンス株式会社化学療法研究センター

(平成 19 年 5 月 17 日受付・平成 19 年 6 月 19 日受理)

誤嚥性肺炎は、嚥下機能障害から口腔内容物を誤嚥することに起因する肺疾患であり、高齢者を中心に増加している。誤嚥性肺炎の起炎菌は、上述した発症機序から口腔内細菌、特に嫌気性菌の頻度が高いとされている。

今回、口腔外科領域由来菌株で、かつ誤嚥性肺炎の代表的な起炎菌とされる *Streptococcus anginosus* group, *Peptostreptococcus* species, *Prevotella* species, *Fusobacterium* species に対し、注射用抗菌薬 piperacillin, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), ampicillin, sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), ceftriaxone, cefepime, meropenem (MEPM), clindamycin の感受性を測定した。4 菌種いずれに対しても高い抗菌活性を示したのは、TAZ/PIPC および SBT/ABPC の β -lactamase 阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬と MEPM であった。

本結果は、口腔外科領域および菌性感染症同様、口腔内常在嫌気性菌が主要起炎菌となる誤嚥性肺炎に対する β -lactamase 阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬の有効性を示唆するものであり、特に、TAZ/PIPC については誤嚥性肺炎治療の上位選択薬とする海外のガイドラインの根拠を裏づける成績であった。

Key words: odontogenic infection, anaerobes, aspiration pneumonia, antimicrobial susceptibility

急速に高齢化社会を迎えた本邦では、脳血管障害患者、その他各基礎疾患を有する寝たきり患者など嚥下障害をもつ患者の増加に伴い、誤嚥性肺炎が増加している¹⁾。誤嚥性肺炎の主たる起炎菌は口腔内常在菌であり、高頻度に分離される菌として、oral streptococci および *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium* 等の嫌気性菌が知られている²⁾。特に、近年、嫌気性菌には β -lactamase 産生株が高頻度に認められている³⁾。

本邦では sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) が嫌気性菌に対する抗菌活性の高さを根拠に誤嚥性肺炎の治療に汎用され、実地臨床においてもその有効性が確認されている⁴⁾。SBT/ABPC と同じく β -lactamase 阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬である tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) も同様に嫌気性菌に対する抗菌活性が高く、サンフォード感染症治療ガイドなどの海外のガイドラインは、誤嚥性肺炎に対する経験的治療の上位選択薬に推奨している。

2004 年 9 月から 2006 年 7 月までに、東海大学医学部付属病院および関連病院の歯科口腔外科を受診した患者

242 例の閉塞膿瘍から穿刺吸引により採取した *Streptococcus anginosus* group 100 株, *Peptostreptococcus* species 100 株, *Prevotella* species 100 株, *Fusobacterium* species 50 株に対する薬剤感受性を検討した。薬剤感受性については、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁵⁻⁷⁾ に準じた寒天平板希釈法にて MIC を測定した。測定薬剤は、TAZ/PIPC (富山化学工業), piperacillin (PIPC, 富山化学工業), SBT/ABPC (ファイザー), ampicillin (ABPC, 明治製薬), ceftriaxone (CTR, 中外製薬), cefepime (CFPM, プリストルマイヤーズ), meropenem (MEPM, 大日本住友製薬), clindamycin (CLDM, ファイザー) を用いた。各抗菌薬のブレイクポイントは CLSI 基準を用い、CFPM は CTRX に準じた。*S. anginosus* group についても基準がないため肺炎球菌の判定基準に準じ、ペニシリン系薬 2 μ g/mL, CTRX 1 μ g/mL, CFPM 0.5 μ g/mL, MEPM および CLDM は 0.25 μ g/mL 以下を感性とした。また、*Peptostreptococcus* species, *Prevotella* species, *Fusobacterium* species については、CLSI の嫌気性菌基準に準じた。なお、 β -lactamase 産生

*神奈川県伊勢原市望星台

Table 1 Antibacterial activities against clinical isolates of *Streptococcus anginosus* group, *Peptostreptococcus* species, *Prevotella* species, *Fusobacterium* species (MIC: $\mu\text{g/mL}$)

Drug	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R %
<i>Streptococcus anginosus</i> group (100 strains)					
TAZ/PIPC	0.06 - 0.5	0.25	0.5	100	—
PIPC	0.12 - 0.5	0.5	0.5	100	—
SBT/ABPC	0.06 - 0.5	0.25	0.25	97	—
ABPC	0.06 - 0.5	0.25	0.25	90	—
CTRX	0.03 - 0.5	0.25	0.5	100	—
CFPM	0.12 - 0.5	0.5	0.5	100	—
MEPM	0.03 - 0.12	0.06	0.12	100	—
CLDM	$\leq 0.015 - > 128$	0.06	0.12	95	5
<i>Peptostreptococcus</i> species (100 strains)					
TAZ/PIPC	$\leq 0.015 - 1$	0.03	0.03	100	0
PIPC	$\leq 0.015 - 1$	≤ 0.015	0.06	100	0
SBT/ABPC	$\leq 0.015 - 0.5$	≤ 0.015	0.03	100	0
ABPC	$\leq 0.015 - 0.5$	≤ 0.015	0.03	100	0
CTRX	$\leq 0.015 - 2$	0.06	0.12	100	0
CFPM	$\leq 0.015 - 16$	0.12	0.25	100	0
MEPM	$\leq 0.015 - 0.25$	≤ 0.015	0.03	100	0
CLDM	$\leq 0.015 - 0.5$	0.12	0.5	100	0
<i>Prevotella</i> species (100 strains)					
TAZ/PIPC	0.06 - 8	0.5	2	100	0
PIPC	0.06 - 128	1	64	83	7
SBT/ABPC	$\leq 0.015 - 4$	0.12	2	100	0
ABPC	$\leq 0.015 - 128$	0.12	64	58	42
CTRX	$\leq 0.015 - 64$	0.12	32	87	4
CFPM	$\leq 0.015 - > 128$	2	> 128	64	21
MEPM	$\leq 0.015 - 0.25$	0.03	0.12	100	0
CLDM	$\leq 0.015 - > 128$	≤ 0.015	0.03	94	0
<i>Fusobacterium</i> species (50 strains)					
TAZ/PIPC	$\leq 0.015 - 0.25$	0.03	0.06	100	0
PIPC	$\leq 0.015 - 0.25$	0.03	0.12	100	0
SBT/ABPC	$\leq 0.015 - 0.12$	0.03	0.06	100	0
ABPC	$\leq 0.015 - 0.12$	0.06	0.06	100	0
CTRX	$\leq 0.015 - 1$	0.03	0.5	100	0
CFPM	$\leq 0.015 - 4$	1	4	100	0
MEPM	$\leq 0.015 - 0.25$	≤ 0.015	0.03	100	0
CLDM	$\leq 0.015 - 0.5$	0.06	0.12	100	0

The MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀ of the drugs against *S. anginosus* group were generally low. However, the MIC range of CLDM was $\leq 0.015 \mu\text{g/mL}$ and $> 128 \mu\text{g/mL}$, and wider as compared with that of other antibacterial agents.

菌の測定は、ニトロセフィン法およびアシドメトリー法により検討した。

各抗菌薬の MIC range, MIC₅₀ 値, MIC₉₀ 値, 感性率を菌種別に Table 1 に示した。*S. anginosus* group に対する測定薬剤の MIC range, MIC₅₀ 値, MIC₉₀ 値は、総じて低値であった。ただし、CLDM の MIC range は $\leq 0.015 \sim > 128 \mu\text{g/mL}$ と広く分布し、CLDM の MIC 値が $32 \mu\text{g/mL}$ 以上の株は 5 株 (5%) 存在していた。

また、*Peptostreptococcus* species に対する測定薬剤の MIC₅₀ 値, MIC₉₀ 値は総じて低値であるが、CFPM においては MIC range は $\leq 0.015 \sim 16 \mu\text{g/mL}$ と広く分布し、MIC 値が $16 \mu\text{g/mL}$ を示す株が 1 株 (1%) 認められた。

Prevotella species に対する試験薬剤の MIC range, MIC₅₀ 値, MIC₉₀ 値では、MEPM の抗菌活性が最も高かった。CLDM の MIC₅₀ 値および MIC₉₀ 値は $\leq 0.015 \mu\text{g/mL}$

および $0.03 \mu\text{g/mL}$ と低値を示したものの、MIC range 上限値が $> 128 \mu\text{g/mL}$ と広く分布した。なお、本菌種のうち β -lactamase 産生菌株は 42 株 (42%) 存在しており、耐性率は、ABPC, CFPM でそれぞれ 42%, 21% と高値を示した。

Fusobacterium species に対する試験薬剤の MIC₅₀ 値, MIC₉₀ 値は、CFPM を除いて $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以下と低値であった。

Prevotella species の β -lactamase 産生菌 42 株についての各試験薬剤の MIC range, MIC₅₀ 値, MIC₉₀ 値, 感性率を Table 2 に示す。ABPC, CFPM の耐性率はそれぞれ 100%, 50% と高値を示す一方で、 β -lactamase 阻害薬配合薬である TAZ/PIPC および SBT/ABPC と、カルバペネム系抗菌薬 MEPM の感性率は 100% であり、*Prevotella* species に対する β -lactamase 阻害薬配合薬の

Table 2. Antibacterial activities against clinical isolates of beta-lactamase producing *Prevotella* species (42 strains) (MIC: $\mu\text{g}/\text{mL}$)

Drug	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
TAZ/PIPC	0.5 - 8	2	4	100	0
PIPC	4 - 128	32	128	59.5	16.7
SBT/ABPC	0.5 - 4	2	4	100	0
ABPC	2 - 128	32	128	0	100
CTRX	1 - 64	16	32	69.0	9.5
CFPM	0.25 - > 128	32	> 128	14.3	50.0
MEPM	≤ 0.015 - 0.25	0.06	0.12	100	0
CLDM	≤ 0.015 - > 128	≤ 0.015	0.06	90.5	9.5

The MIC₅₀ and MIC₉₀ of the drugs against *Peptostreptococcus* species were generally low. However, the MIC range of CFPM was $\leq 0.015 \mu\text{g}/\text{mL}$ and $16 \mu\text{g}/\text{mL}$, and wider as compared with that of other antibacterial agents. MEPM showed the lowest MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀ against *Prevotella* species. CLDM had low MIC₅₀ and MIC₉₀, but the MIC range was wider than that of other antibacterial agents with a MIC range of $\leq 0.015 \mu\text{g}/\text{mL}$ and $> 128 \mu\text{g}/\text{mL}$. The MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀ of the drugs against *Fusobacterium* species were, with the exception of CFPM, low, with the values lower than $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$.

高い抗菌活性が確認された。

口腔内微生物は齲歯、歯周病などの歯科口腔外科感染症以外に、誤嚥による肺炎を引き起こすことが報告されており、呼吸器領域感染症に重大な影響を与える⁸⁾。今回の検討では、口腔外科領域および歯性感染症において高頻度に分離され、かつ、誤嚥性肺炎の代表的な起炎菌でもある *S. anginosus* group, *Peptostreptococcus* species, *Prevotella* species, *Fusobacterium* species の 4 菌種に対して各種薬剤感受性試験を実施した。いずれの菌種においても共通して MIC 値が低値を示した抗菌薬は MEPM, TAZ/PIPC および SBT/ABPC であり、 β -lactamase 阻害薬配合薬である TAZ/PIPC および SBT/ABPC はほぼ同等の MIC 値を示した。一方、CFPM と CLDM は菌種によっては MIC 値が高値を示す菌株も認められた。

また、*Prevotella* species に対する CFPM の MIC₉₀ 値が $> 128 \mu\text{g}/\text{mL}$ と高値を示し、PIPC, ABPC がいずれも $64 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、それぞれの β -lactamase 阻害薬配合薬である TAZ/PIPC, SBT/ABPC が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ であったことを考えると、*Prevotella* species では β -lactamase 産生株の関与が大きいと考えられた。なお、TAZ/PIPC, SBT/ABPC の MIC₉₀ 値 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ については他の菌種と比較し高値であったものの、CLSI⁷⁾ および PK/PD から考慮した場合の breakpoint 以下であり、これらの菌種の増殖抑制作用が期待できると考えられる。

今日では、口腔外科領域および歯性感染症患者から分離される嫌気性菌における β -lactamase 産生株の存在が報告されており^{3,9)}、治療においてはこれを考慮した抗菌薬の選択が肝要となる。さらに、気管切開や胃切除、経

鼻胃管の挿入などの医療行為を受けた患者や脳血管障害やパーキンソン病、痴呆など加齢に伴って増加する基礎疾患をもつ患者では、咽喉頭閉鎖機能の破綻を背景にこれら口腔内嫌気性菌が惹起する誤嚥性肺炎の発症リスクが高まることから、主な起炎菌である口腔内常在菌に対する抗菌薬の感受性を把握しておくことも重要となる。

実地臨床においては、誤嚥性肺炎の起炎菌の同定までに一定の日数を要することから、抗菌薬を用いた経験的治療が行われている。上述したように、誤嚥性肺炎の起炎菌となる口腔内常在嫌気性菌には β -lactamase 産生株の存在が報告されていることから、 β -lactamase 阻害薬配合薬が選択され、本邦では SBT/ABPC が汎用されている。

一方、近年、一般に抗菌薬に対する各種起炎菌の耐性獲得が著しく、耐性菌を考慮した抗菌薬の選択が必要とされている。すなわち、感受性のある抗菌薬を選択することはいうまでもなく、耐性化の阻止や将来出現する耐性菌を考慮し、きわめて抗菌力の高い抗菌薬を最終選択薬として温存することも重要となる。

今回の検討結果から、まず、上述の 4 菌種に対し総じて抗菌活性が低く、また MIC range の広がったセフェム系抗菌薬は、耐性菌に遭遇することも考えられ、口腔外科領域および歯性感染症ならびに誤嚥性肺炎に対する有効性が期待できない可能性もあるといえる。CLDM については、MIC₅₀ および MIC₉₀ 値は低値であったものの、MIC range 上限値が $> 128 \mu\text{g}/\text{mL}$ であったことから耐性菌の存在が示唆され、小栗ら¹⁰⁾が報告した嫌気性菌に対する抗菌活性の低下を支持していた。また、カルバペネム系抗菌薬については、本邦において将来の耐性菌抑制を考慮し、近年、適正使用の観点から使用制限を実施する施設が増えつつある^{11,12)}。

その一方で、今回の検討により各種試験菌に対して TAZ/PIPC が SBT/ABPC と同等程度の活性が確認されたことは、口腔内常在嫌気性菌を起炎菌とする感染症に対する経験的治療に使用可能な抗菌薬の選択肢が一つ増えたことを意味する。TAZ/PIPC が、海外のガイドラインにおいて誤嚥性肺炎に対する経験的治療の上位選択薬とされていることや、嫌気性菌に対する抗菌力が小栗ら¹⁰⁾の検討でも示されていることをふまえると、今後、本邦でも海外同様の位置づけが考慮されてしかるべきであると考えられる。

文 献

- 1) 蝶名林直彦, 那須英紀: 高齢者肺炎の疫学. *Geriatric Medicine* 2002; 40: 1545-9
- 2) 日本呼吸器学会 編, 「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 東京, 2005; 44-5
- 3) 栗山智有, 荒木博三, 高井澄枝, 岩原香織, 狩野有希子, 松本成雄, 他: 顎口腔領域歯性感染症から分離される *Prevotella* 属の β -ラクタマーゼ産生性と β -ラク

- タム系抗菌薬に対する感受性についての検討。日本口腔外科学会雑誌 2002; 48: 379-85
- 4) 石橋凡雄, 蛭原桃子, 岩永知秋, 木佐貫浩一, 廣田暢雄, 平岡武典, 他: 老人性肺炎に対する sulbactam/ampicillin と cefotiam の臨床効果及び安全性の比較。Jpn J Antibiot 1998; 51: 746-58
 - 5) Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-seventh edition. M7-A7. Wayne, PA, 2006
 - 6) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement M100-S16. Wayne, PA, 2006
 - 7) Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard-sixth edition. M11-A6. Wayne, PA, 2004
 - 8) Scannapieco FA: Role of oral bacteria in respiratory infection. J Periodontol 1999; 7: 793-802
 - 9) 坂本春生, 青木隆生, 内藤博之, 山崎浩史, 金子明寛, 佐々木次郎: 頸部壊死性筋膜炎からの検出菌と各種抗菌薬に対する薬剤感受性。日本嫌気性菌感染症研究 2000; 30: 89-92
 - 10) 小栗豊子, 三澤成毅, 中村文子, 近藤成美, 猪狩 淳: 嫌気性菌の薬剤感受性—*Bacteroides fragillis* group の薬剤感受性の年次推移を中心に—。日本嫌気性菌感染症研究 2005; 35: 88-95
 - 11) 古川恵一: 聖路加国際病院における抗菌薬適正使用のためのコントロール。Infection Control 2005; 14: 992-7
 - 12) 山田友紀, 畠山裕司, 昆 浩, 他: 岩手医科大学附属病院における抗菌薬適正使用ガイドラインの薬剤耐性菌減少に及ぼす影響。JJCIA 2005; 30: 667-72

Treatment of aspiration pneumonia based on the antimicrobial susceptibility pattern of oral bacterial pathogens

Akihiro Kaneko¹⁾, Nobuo Yamane²⁾, Daisuke Watanabe³⁾, Nobuhito Mizusawa³⁾,
Kaoru Matsuzaki⁴⁾, Miyuki Hasegawa⁴⁾, Yumie Sato⁴⁾ and Intetsu Kobayashi⁴⁾

¹⁾ Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University, Bouseidai, Isehara, Kanagawa, Japan

²⁾ Department of Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

³⁾ Department of Oral Surgery, Ikegami General Hospital

⁴⁾ Chemotherapy Division, Mitsubishi Chemical Medicine Corporation

Aspiration pneumonia is a pulmonary disease caused by aspiration of mouth contents as a result of deglutition dysfunction, and the number of patients is, especially among the elder population, on the rise. As for the causative agents of aspiration pneumonia, based on the pathogenetic mechanism described above, oral surgery-related bacterial pathogens, especially anaerobes, are believed to be the major etiologic agents.

In this study, we evaluated the antimicrobial susceptibility pattern of the major causative oral surgery-related bacterial pathogens—*Streptococcus anginosus* group, *Peptostreptococcus* species, *Prevotella* species and *Fusobacterium* species—against antimicrobial agents—piperacillin, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), ampicillin, sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), ceftriaxone, cefepime, meropenem (MEPM) and clindamycin. Of these antimicrobial agents, TAZ/PIPC and SBT/ABPC, penicillin antimicrobial agents containing a beta-lactamase inhibitor, and MEPM showed the highest antibacterial activity against all the four pathogens.

These results suggest that penicillin antimicrobial agents containing a beta-lactamase inhibitor, such as TAZ/PIPC, are effective in treating aspiration pneumonia, which are mainly caused by oral anaerobic bacteria and often associated with oral surgery-related inflammation and odontogenic infections. In addition, these findings lend support to the selection of TAZ/PIPC as empiric therapy for the treatment of aspiration pneumonia in guidelines published overseas.