

“*Streptococcus milleri* group”の呼吸器感染症における 臨床的意義に関する研究

琉球大学医学部第1内科学教室

山 城 哲

(平成3年6月19日受付)

(平成3年7月31日受理)

Key words: “*Streptococcus milleri* group”, respiratory infection, viridans streptococci, oral flora, antibody assay

要 旨

現在膿瘍形成性疾患の起炎菌として注目されつつある“*Streptococcus milleri* group”の呼吸器感染症における臨床的意義について検討した。“*S. milleri* group”は20歳代の健康成人20人の唾液・咽頭ぬぐい液には 10^5 CFU/ml以上には存在しなかった。また、全年齢層の120人の健康成人(20歳~80歳)における咽頭ぬぐい液の検討では11.7% (14/120)の頻度に 10^5 CFU/ml以上の菌量の“*S. milleri* group”が検出された。一方起炎菌不明の膿性の喀痰・咽頭ぬぐい液においては24.7% (24/97)と高頻度に分離された。“*S. milleri* group”が臨床材料から有意に分離された症例32例中10症例において、“*S. milleri* group”に対する血清抗体価を間接蛍光抗体法を用いて測定したが、全例1:512以上を示し、コントロールとした健康成人18例の抗体価(いずれも1:256以下)に比較し明らかな上昇をみとめた。このうち3症例ではいずれも菌分離2週後で最高値を示し、6週以降では下降し、健康人とほぼ同じ値となった。

現在市中肺炎の約半数が起炎菌不明とされている。本稿の成績から“*S. milleri* group”は肺化膿症・膿胸の重要な起炎菌であると同時に、肺炎においてもその起炎菌としての意義が極めて高いことが明らかになった。

結 言

Viridans *Streptococcus* 群は元来口腔内常在菌とされ、呼吸器感染症における病原性については、これまで特に問題とされていなかった。

いわゆる viridans *Streptococcus* 群¹⁾に包括されている“*Streptococcus milleri* group”は、膿瘍形成性感染症の起炎菌として欧米では早くから注目され、近年その臨床例の報告が増加している現状である²⁾。

Guthof³⁾は歯周囲膿瘍より分離された *Streptococcus* 群を *Streptococcus milleri* として最初に報告したが、後に Colman ら⁴⁾は *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus* MG, あるいは non-

hemolytic group F, C, G は *S. milleri* に性状が類似していることを指摘し、Facklam⁵⁾はこれを整理し“*Streptococcus milleri* group”という名称を提唱して、生化学的、血清学的、遺伝学的に独立した *S. anginosus* (β 溶血性) とその後提唱された *Streptococcus constellatus* および *Streptococcus intermedius*⁶⁾ (α および γ 溶血性) の3菌種を含むものとした。

一方、肺炎の起炎菌は信頼のおける報告をみると、現在なお約半数が不明であり⁷⁾、著者らの教室では以前からこれらの中に、従来口腔内常在菌とされている菌群の関与があるものと考えてきた⁸⁾。今回著者は呼吸器感染症における viridans *Streptococcus* 群、なかでも“*S. milleri* group”の病原的意義についての検討を行った。

別刷請求先: (〒903-01) 沖縄県西原町上原207

琉球大学医学部第1内科 山城 哲

平成3年11月20日

材料と方法

1. 呼吸器由来検体における viridans *Streptococcus* 群の分布状況について

1) 対象

(1) 若年健康成人における検討

比較的若年者である20歳代の健康成人20人(男16人, 女4人)につき, 咽頭ぬぐい液・唾液を採取し, “*S. milleri group*”を含む viridans *Streptococcus* 群の分布を調べた. その後さらに詳細に年齢差・性差を検討するため, 全年齢層の健康成人男女120人(20歳~39歳, 40歳~59歳, 60歳~80歳の3群, 男女各20人)について Transwab® (Medical Wire & Equipment) を用いて咽頭ぬぐい液を採取した. 検体の採取は清潔操作にて行い, なるべく食後, 口腔内洗浄後は避けるよう努めた.

(2) 臨床検体

呼吸器系由来の臨床材料として, 喀痰1,010検体, 咽頭ぬぐい液234検体を用いた. そのうち喀痰は Geckler らによる喀痰分類⁹⁾の group 4以上の, 膿性でかつ常在菌による汚染の可能性が少ないと思われた650検体, 咽頭ぬぐい液では100倍希釈溶液にて炎症細胞が一視野に5個以上見られた27検体, 合計677検体の中から“*S. milleri group*”以外の菌種が分離され, 呼吸器感染症の起炎菌としての意義が高いと考えられた検体を除き, いわゆる起炎菌不明とされた97検体(喀痰94検体, 咽頭ぬぐい液3検体)を対象とした.

2) 方法

採取した検体は直ちに菅原らの方法¹⁰⁾に従い, Sputasol® (Oxoid) 加0.45%NaCl 水溶液を用いて100倍, 10,000倍に希釈して以下の検討を行った. 健康成人では5%羊血液寒天培地(極東), チョコレート寒天培地(極東)を用い, 膿性喀痰・咽頭ぬぐい液に関する検討ではこれに加え, 琉球大方式チョコ培地(チョコレート寒天培地, Thayer-Martin 培地, Polybitex-Bacitracin 加チョコレート寒天培地を含む分画シャーレ)(小林製薬), スパイラル4®(5%羊血液寒天培地, BTB寒天培地, 5%羊血液加PEA寒天培地, Sabouraud寒天培地を含む分画シャーレ)(小林製薬)の計4枚を用いた. それぞれスパイラルプレーター®(グン

ゼ)を用いて検体を塗布し, 5%CO₂存在下にて37°C, 48時間培養した. 10⁵CFU/ml以上の菌量で検出された viridans *Streptococcus* 群と思われたコロニーを形態の異なるものから5コロニー鈎菌し, Gram-positive Identification Card® (Vitek systems)を用いて同定した. また, コロニー形態が同様なものについて培地上の菌数を測定した.

2. “*S. milleri group*”に対する血清抗体価の測定

1) 対象患者

1989年6月~1990年11月の期間中に細菌感染症状を有し, 提出された検体から“*S. milleri group*”が有意に分離された症例32例の一覧を Table 1 に示した. 症例1~24は喀痰および咽頭ぬぐい液より, 25~28は胸水および肺胞洗浄液より, 29~32は血液その他の検体よりの分離菌を示した. そのうちの10例(症例1, 2, 11, 22, 25, 26, 28, 29, 31, 32)については“*S. milleri group*”に対する血清抗体価を測定した. 疾患の内訳は肺炎3症例, 肺化膿症1症例, 肺化膿症・膿胸1症例, 慢性扁桃炎2症例, 敗血症1症例, 腹膜炎1症例, 顎下膿瘍1症例であった. この10例のうち6症例(症例1, 2, 11, 26, 28, 29)に関しては, “*S. milleri group*”以外の *Streptococcus* 群に対する血清抗体価の測定も行った. さらにこのうち3症例(症例1, 28, 29)については, “*S. milleri group*”に対する血清抗体価を経時的に測定し, 抗体価の推移をみた.

また, 20歳代の健康成人18例(男性15人, 女性3人)をコントロール群として血清抗体価の比較を行った.

2) 方法

(1) 抗原の作製

S. anginosus (症例2由来株), *S. constellatus* (臨床分離株), *S. intermedius* (症例1由来株)をそれぞれ McFarland No. 3程度(菌数として約1.8×10⁹CFU/mlに相当)になるように0.1%ホルマリン添加の0.01M PBS (0.1%F-PBS) 2mlに懸濁した後, 2,500回転10分間の遠心を行い上清を除去後, 0.1%F-PBSに再懸濁させる過程を2回繰り返す. 各菌種を最終的に0.1%F-PBS 2mlに

懸濁した。その後0.1%F-PBS 2ml にそれぞれの菌種の懸濁液を100 μ l ずつ混合し、これを抗原液とした。また、"S. milleri group"以外の各種 Streptococcus 群としては Streptococcus sanguis, Streptococcus mitis (健康成人分離株)を用い、その抗原液作製法は"S. milleri group"に準じた。

(2) 間接蛍光抗体法の測定方法

12穴の無蛍光スライドガラス (マツナミ製 No. 1)上に抗原液を塗布乾燥後、15分間アセトン固定した。血清を0.01M PBS (pH 7.6) にて2⁴から2¹⁵まで希釈後、スライドガラス上の抗原に10 μ l ずつ重層し、湿潤箱内で37 $^{\circ}$ C 40分間反応させた。これを0.01M PBS で10回洗浄後、5倍希釈の fluorescein conjugated anti-human immunoglobulins (Goat) (Cappel) を10 μ l ずつ注ぎ、湿潤箱内で37 $^{\circ}$ C 40分間反応させた。その後、0.01M PBS で洗浄後グリセリン包埋し、蛍光顕微鏡下に抗体価を測定した。

(3) 抗体価の判定基準

明らかな蛍光を発し、球菌状の形態を示すものの菌数を数え、下記の基準に従い判定した。

陰性(-)：明らかな蛍光を発する菌が全く見られないか、あってもごく少数。

陽性(+): 明らかな蛍光を発する菌が20/視野以上観察されるもの。

患者群と健康人群の抗体価の比較は、Wilcoxon の順位和検定によって行った。

結 果

1. 呼吸器由来検体における viridans Strepto-

coccus 群の分布状況について

1) 比較的若年層の健康成人における検討

20歳代の健康成人20人 (男16人, 女4人) の唾液における viridans Streptococcus 群の分布状況を Fig. 1 に示した。各検体において最も優位に分離された菌は S. mitis 10株 (50.0%), S. sanguis II 7株 (35.0%), および S. sanguis I 2株 (10.0%)であった。10⁵CFU/ml 以上の菌量で分離されたものはそれぞれ17株 (85.0%), 11株 (55.0%), および7株 (35.0%)であった。10⁷CFU/ml 以上の分離群では同様に5株 (25.0%), 4株 (20.0%), および1株 (5.0%)であった。すなわち、若年者健康成人の唾液中には S. mitis, S. sanguis が優位菌として高い頻度で存在し、"S. milleri group"である S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius は10⁵CFU/ml 以上の菌量では分布せず、また最優位菌としては存在していない結果であった。

同様に咽頭ぬぐい液における viridans Streptococcus 群の分布状況を Fig. 2 に示した。唾液における結果と全く同様の結果が得られ、S. anginosus, S. constellatus および、S. intermedius は最優位菌あるいは10⁵CFU/ml 以上には検出されず、S. mitis, S. sanguis その他菌種が優位であった。

2) 健康成人の全年齢層における年齢・性別による検討

20~80歳代の健康成人120人の咽頭ぬぐい液について"S. milleri group"以外の Streptococcus 群

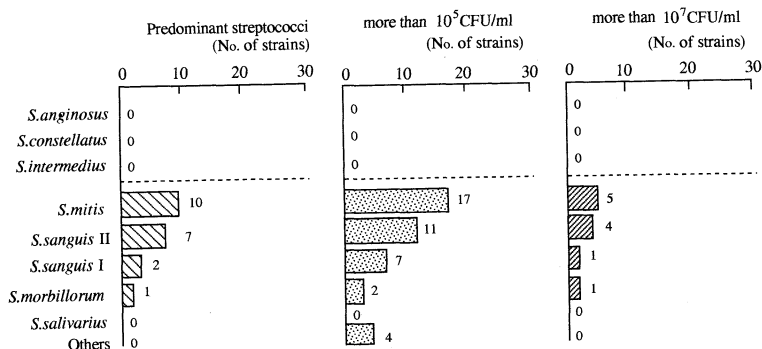


Fig. 1 Distribution of species of viridans Streptococci in saliva from 20 healthy adults (20 specimens)

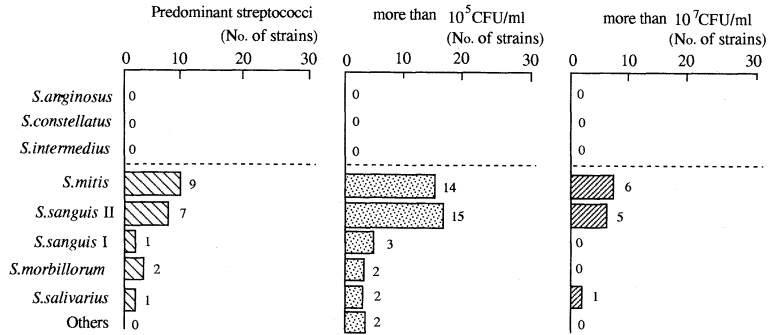


Fig. 2 Distribution of species of viridans Streptococci in throat swab from 20 healthy adults (20 specimens)

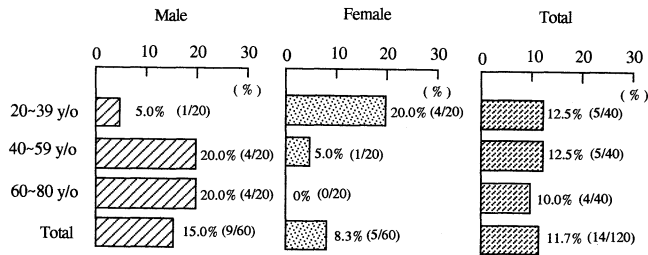


Fig. 3 Incidence of "S. milleri group" in 120 throat swab from healthy adults

を除外して、 10^5 CFU/ml 以上分離された“S. milleri group”の検出結果を Fig. 3 に示した。男性では20歳～39歳(20人)の5.0%、40歳～59歳(20人)の20.0%、60歳～80歳(20人)の20.0%に“S. milleri group”が分離された。一方、女性においてはそれぞれ20.0%、5.0%、および0%であった。両者を平均すると各年代別の“S. milleri group”の分離率は20歳～39歳(40人)では12.5%、40歳～59歳(40人)では12.5%、60歳～80歳(40人)では10.0%、合計11.7%(120人)であった。

“S. milleri group”の各菌種ごとの内訳を Fig. 4 に示した。3菌種の中では S. intermedius, S. constellatus の株数が多く、全年齢層から分離されたが S. anginosus は60歳～80歳群から1株分離されたのみであった。

3) 臨床検体における検討

明らかな起炎菌が不明であるにもかかわらず感染症状が明確な症例について、その膿性喀痰・咽頭ぬぐい液からの“S. milleri group”の検出状況を Fig. 5 に示した。起炎菌不明の97検体のうち24

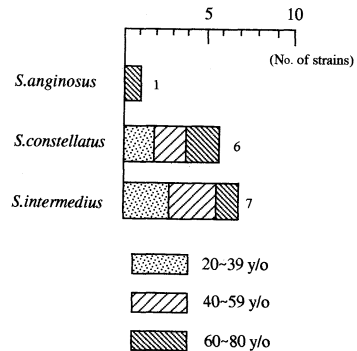


Fig. 4 The species of "S. milleri group" isolated from throats in 120 healthy adults

検体(24株:24.7%)に“S. milleri group”が 10^5 CFU/ml 以上の菌量で検出された。その内訳は S. anginosus 5株, S. constellatus 6株, S. intermedius 13株であった。また“S. milleri group”が最も優位に検出された検体は10検体存在し、その内訳は S. anginosus 4株, S. constellatus 1株, S. intermedius 5株であった。 10^7 CFU/ml 以上と

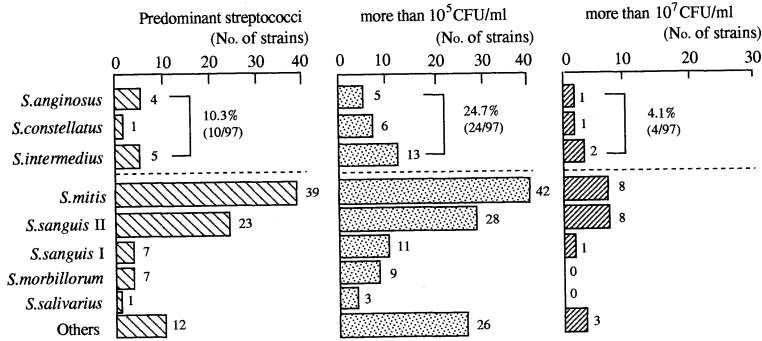


Fig. 5 Distribution of species of viridans Streptococci in purulent sputum and throat swab (97 specimens)

いう大量に分離された検体も4検体見られ、その内訳は *S. anginosus* 1株, *S. constellatus* 1株, *S. intermedius* 2株であった。

viridans *Streptococcus* 群の代表的な菌種である *S. mitis*, *S. sanguis* II, および *S. sanguis* I の分離頻度は、10⁵CFU/ml 以上の菌量で検出された検体ではそれぞれ42株 (43.2%), 28株 (28.9%), および11株 (11.3%) であった。また、各検体において最も優位に分離された菌としてみるとそれぞれ39株 (40.2%), 23株 (23.7%), および7株 (7.2%) であり、10⁷CFU/ml 以上分離においてはそれぞれ8株 (8.2%), 8株 (8.2%), および1株 (1.0%) であった。

2. “*S. milleri* group”に対する血清抗体価

(1) 患者群と健康成人コントロール群との血清抗体価の比較

“*S. milleri* group”に対する血清抗体価を Fig. 6 に示した。コントロール群はすべて 1 : 32 から 1 : 256 までに分布し、患者群はいずれも 1 : 512 以上を示した。両者には明らかな差異が認められ、“*S. milleri* group”が検出された患者には当該菌に対する抗体価の上昇が認められた。

(2) “*S. milleri* group”が起炎菌とされた症例における *Streptococcus* 群に対する血清抗体価

“*S. milleri* group”が分離された症例における “*S. milleri* group”混合抗原液とその他の *Streptococcus* 群に対する血清抗体価の比較を Fig. 7 に示した。患者自身から分離された “*S. milleri* group”に対する血清抗体価は症例29を除き、い

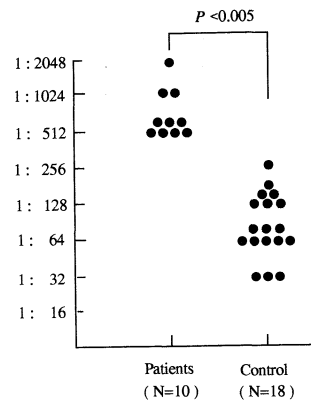


Fig. 6 Antibody titers against “*S. milleri* group” (IFA methods)

れも 1 : 512 以上の高い値を示した。またあらかじめ用意した “*S. milleri* group” 混合抗原に対する患者の血清抗体価は、患者由来株に対する抗体価に比較して、やや低い傾向があるもののやはり 1 : 512 以上の高い値を示した。その他の *Streptococcus* 群 (*S. sanguis*, および *S. mitis*) に対する抗体価はいずれの症例でも 1 : 128 あるいは 1 : 32 以下と低い値であった。

(3) 血清抗体価の推移

“*S. milleri* group”に対する血清抗体価の経時的推移を Fig. 8 に示した。症例1は菌が分離される4週前の値は 1 : 64, 菌分離2週後が 1 : 512 に上昇し、34週後は 1 : 128 となった。症例28では2週後は 1 : 512 と高値を示し、6週後は 1 : 128 と降下した。症例29では2週後が 1 : 512, 6週後が

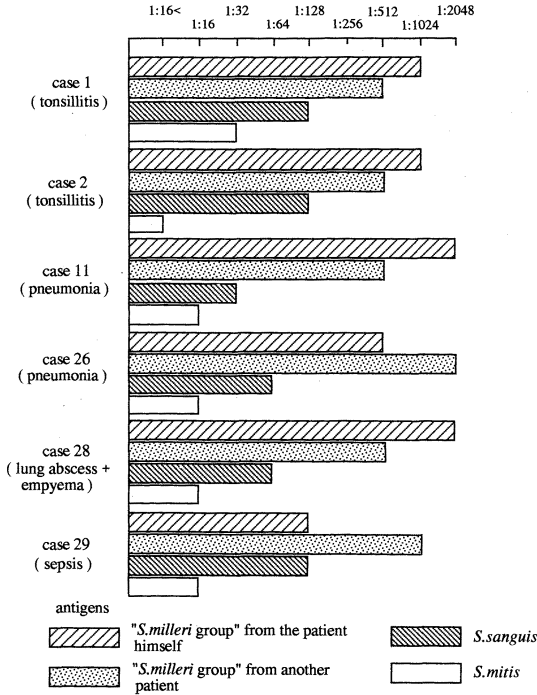
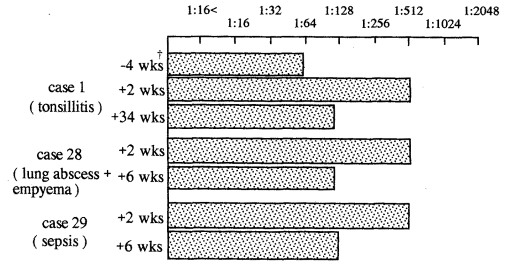


Fig. 7 Comparison of antibody titers to each *Streptococcus* in patients with “*S. milleri* group” (IFA methods)

1 : 128倍の値となり、いずれの症例にても菌分離2週後が最も高い値を示し、6週以降の抗体価は1/4以下に低下していた。



wks±: the weeks before(-)/after(+) “*S. milleri* group” was initially isolated from specimen

Fig. 8 Change of antibody titers to “*S. milleri* group” (IFA methods)

3. 臨床症例の検討

これまでの検討から“*S. milleri* group”による感染症が明らかであると考えられた症例28は肺化膿症から膿胸を併発した症例であり、その臨床経過を Fig. 9 に示した。喀痰および気管支肺胞洗浄液培養では、当初 viridans *Streptococcus* 群が分離されていたが、その後の胸水からの分離菌は *S. intermedius* と同定された。したがって、*S. intermedius* による肺化膿症・膿胸と診断し、これに抗菌力を有する clindamycin (CLDM) を中心とした治療により治癒した。

“*S. milleri* group”による呼吸器感染症が疑われた症例22は食道癌術後の患者であった。その臨

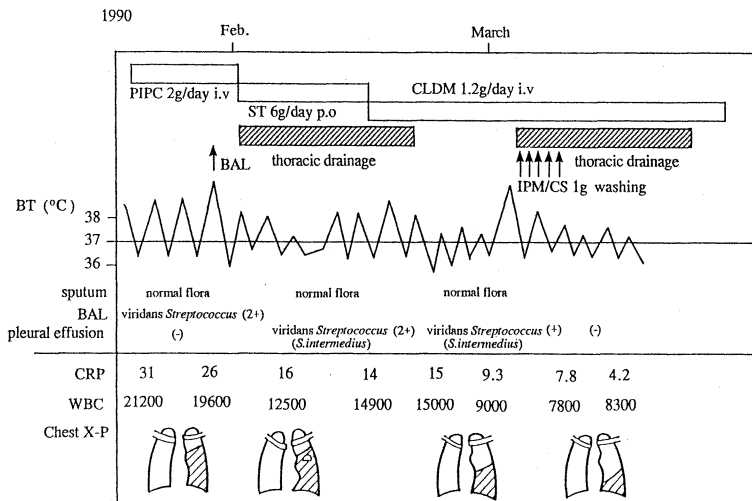


Fig. 9 Clinical course of case 28 (67 y/o M. Lung abscess with empyema)

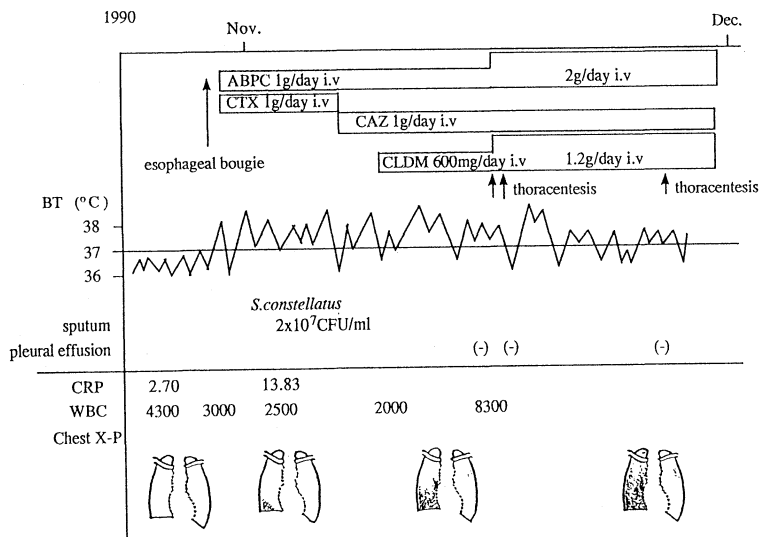


Fig. 10 Clinical course of case 22 (58 y/o M. Pneumonia with esophageal cancer)

床経過を Fig. 10 に示したが、食道ブジー挿入直後から右中下肺野に浸潤影が出現し、膿性痰を喀出するようになった。喀痰のグラム染色では多数の好中球と、これに貪食されたグラム陽性球菌が見られ、培養では *S. constellatus* が純培養状に 10^7 CFU/ml の菌量で検出された。ampicillin (ABPC), cefotaxime (CTX), ceftazidime (CAZ), CLDM 等の抗生剤にて治療したが、最終的には基礎疾患のため死亡した。

考 察

本稿における各菌種名は Facklam の提唱した分類⁹⁾を採用したが、“*S. milleri* group”の分類に関してはその他の提唱もなされている。すなわち Coykendall ら¹¹⁾は、*S. anginosus*, *S. constellatus*, および *S. intermedius* の 3 菌種を統合して *S. anginosus* と呼称することを提唱している。しかし、これに対しては DNA-DNA hybridization 等の解析により反対する意見もあり¹²⁾¹³⁾、結論が見られていない現状である。

“*S. milleri* group”はこれまでわが国ではほとんど注目されていなかったが、欧米諸国では比較的早くからその病原性が指摘されており、膿瘍形成性疾患の主要な起炎菌としての報告が多い^{14)~16)}。

本稿における20歳代の健康成人20人における viridans *Streptococcus* 群の唾液・咽頭ぬぐい液における分布は、 10^5 CFU/ml 以上の菌量で検出された症例はみられなかった。口腔内における“*S. milleri* group”の分布の偏在性については Mejàre らの報告¹⁷⁾があり、全連鎖球菌中に占める本菌群の割合は、歯間溝では33%、歯垢では11%であるのに対し、唾液、舌および頬粘膜では低く、1%以下との報告がなされており、今回はこれに一致した成績であった。

一方、全年齢層における健康成人(20歳~80歳)の男女120人の咽頭ぬぐい液では、“*S. milleri* group”が 10^5 CFU/ml 以上の菌量で分離された例は14例、全体の11.7%であった。Gossling²⁾によると咽頭における“*S. milleri* group”の分離率は子供に少なく大人に多い傾向にあると報告している。我々の成績も男性においては年齢が上がるに連れ“*S. milleri* group”の分離率は高くなる傾向が見られたが、女性では20歳~39歳から最も多く分離された。その原因としては、症例数が少なく十分な考察はできないが、“*S. milleri* group”が分離された4症例のうち2症例が呼吸器病棟勤務の看護婦であったこと、あるいは女性の60~80歳以上における低率さは20人中8人にグラム陰性桿菌

が優位に分離され、他の菌の発育が抑制されたことによる可能性も一因ではないかと考えられる。“*S. milleri* group”の中では *S. intermedius* と、*S. constellatus* が、各年代からほぼ同数分離されたが、*S. anginosus* は60~80歳の群から1株分離されたのみであった。

さて、Marrie⁷⁾によると、市中肺炎の44.7%は起炎菌不明である。また、わが国の報告にもほぼ同様なものが多い¹⁸⁾。一方、今回の成績では、起

炎菌不明の症例の膿性喀痰・咽頭ぬぐい液から、健康成人検体からの分離率と比較して、明らかに高い頻度で“*S. milleri* group”が分離されたことはこれら起炎菌不明の症例の中に“*S. milleri* group”が関与していることを強く示唆する所見と思われる。すでに述べたように著者らの教室では“*S. milleri* group”を含む *viridans Streptococcus* 群が急性肺炎の起炎菌として重要ではないかとの想定の下に、肺炎病巣を直接吸引して検体を

Table 1 List of patients with clinical symptoms and “*S. milleri* group” isolated

Case	Age (y/o)	Sex	Wards †	Diagnosis ‡ (underlying diseases)	“ <i>S. milleri</i> group”
1	28	M	I.M.	tonsillitis(C. hepatitis)	<i>S. intermedius</i>
2	49	F	Oto.	tonsillitis	<i>S. anginosus</i>
3	47	F	I.M.	URI(lung Ca.)	<i>S. intermedius</i>
4	66	F	I.M.	pneumonia(Int. Pneumo.)	<i>S. intermedius</i>
5	62	M	I.M.	chronic bronchitis	<i>S. constellatus</i>
6	51	F	I.M.	pneumonia	<i>S. intermedius</i>
7	64	M	I.M.	URI	<i>S. intermedius</i>
8	34	M	I.M.	pneumonia(AIDS)	<i>S. intermedius</i>
9	56	M	I.M.	URI(I.H.D.)	<i>S. anginosus</i>
10	45	M	Urology	URI(renal transplantation)	<i>S. constellatus</i>
11	40	M	I.M.	pneumonia	<i>S. anginosus</i>
12	47	F	I.M.	chronic bronchitis	<i>S. constellatus</i>
13	0.6	M	Pediatrics	URI(aseptic meningitis)	<i>S. intermedius</i>
14	10	M	Oto.	URI	<i>S. anginosus</i>
15	74	M	I.M.	pneumonia(heart failure)	<i>S. intermedius</i>
16	45	F	I.M.	pneumonia(asthma)	<i>S. intermedius</i>
17	49	F	Oto.	URI	<i>S. constellatus</i>
18	26	F	OB-GYN.	URI	<i>S. intermedius</i>
19	56	M	I.M.	URI(Hodgkin's disease)	<i>S. intermedius</i>
20	72	M	I.M.	pneumonia(COPD)	<i>S. intermedius</i>
21	71	M	I.M.	chronic bronchitis	<i>S. intermedius</i>
22	58	M	Radiology	pneumonia(esophageal Ca.)	<i>S. constellatus</i>
23	70	M	Radiology	pneumonia(epiglottis Ca.)	<i>S. intermedius</i>
24	72	M	I.M.	pneumonia(DM)	<i>S. constellatus</i>
25	42	M	I.M.	empyema(submand. abscess)	<i>S. constellatus</i>
26	80	M	I.M.	pneumonia	<i>S. constellatus</i>
27	41	M	I.M.	lung abscess, empyema	<i>S. constellatus</i>
28	67	M	I.M.	lung abscess, empyema	<i>S. intermedius</i>
29	70	M	I.M.	sepsis(L.C.)	<i>S. constellatus</i>
30	49	F	OB-GYN.	sepsis(ovarian Ca.)	<i>S. intermedius</i>
31	74	M	Surgery	peritonitis(colon Ca.)	<i>S. anginosus</i>
32	10	M	Oral Surg.	submand. abscess	<i>S. anginosus</i>

† I.M.: Internal Medicine, Oto: Otorhinopharyngology, OB-GYN: Obstetrics and Gynecology, Oral Surg.: Oral Surgery

‡ C. hepatitis: chronic hepatitis, Ca.: carcinoma, Int. Pneumo.: interstitial pneumonitis, URI: upper respiratory infection, AIDS: acquired immunodeficiency syndrome, I.H.D.: ischemic heart disease, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, DM: diabetes mellitus, submand. abscess: submandibular abscess, L.C.: liver cirrhosis

採取する経皮肺穿刺吸引法を試み、19症例中4例(21%)で viridans *Streptococcus* 群を検出している¹⁹⁾ことは、本稿における著者の成績を別途支持する所見と考えられる。

Porschen ら²⁰⁾は間接蛍光抗体法を用いて、*Peptostreptococcus* 群に対する抗体価を測定し、*Peptostreptococcus magnus* による感染症では当該菌に対して、種特異的に抗体価の上昇が見られたと報告している。間接蛍光抗体法を用いての“*S. milleri group*”に対する血清抗体価の測定では健康成人コントロールでは全例1:256以下であったのに対し、患者群ではすべて1:512以上であり、明らかな差が見られた事は本菌群が当該感染症における起炎菌として作用した証拠となる。特に“*S. milleri group*”に対する血清抗体価の推移を見ると、菌が分離された2週後が最高値を示し、その後下降するという経過を示していることもそのエピソードにおける本菌群の関与を強く示唆している所見と思われる。血清学的交差反応性に関しては、Coleman ら²¹⁾の報告と同様に *S. sanguis* との間の一部交差が認められたが、“*S. milleri group*”と他の viridans *Streptococcus* 群では鑑別が十分可能であった。

“*S. milleri group*”が有意に検出された症例の一覧を紹介した(Table 1)が、臨床診断として呼吸器感染症(上気道炎9例、肺炎11例、慢性気道感染症3例、膿胸1例、肺化膿症・膿胸2例)が多くを占めていた。基礎疾患としては慢性の呼吸器疾患が3例、immunocompromised な状態と考えられたのが10例であった。しかし全く基礎疾患を持たず、いわゆる一次性感染症で膿胸を併発した症例も2例含まれていた。Gossling ら²²⁾は、咽頭を含む上気道からも“*S. milleri group*”が散発的に分離される原因の可能性として、菌が常在する歯垢および歯間溝からの菌の誤嚥をあげているが、老人の誤嚥性肺炎が問題となっている現在、“*S. milleri group*”がその一端を担っている可能性が高いと考えられる。

以上の結果から viridans *Streptococcus* 群、特に“*S. milleri group*”は、急性肺炎の起炎菌としてのみならず、呼吸器感染症全般における起炎菌とし

ての意義が高いことが認識される。しかし、個々の症例における起炎菌としての判定には本菌群の口腔内の常在性と相俟って困難なものがある。著者はそのための試案として、以下の提唱を行いたい。急性肺炎、肺化膿症あるいは慢性気道感染症の急性増悪時における喀出痰では、1)膿性痰より 10^6 CFU/ml以上検出され、2)好中球によるグラム陽性球菌の貪食像が見られ、これに相当する他菌株の分離がなされず、3)感受性のある抗菌剤の使用により消失するの3項目をあげ、さらに Antibody-coated bacteria (ACB)²²⁾陽性の連鎖球菌を認め、特に“*S. milleri group*”であり、血清抗体価の上昇が見られれば、より確実となる。その他の検体では、経皮的肺穿刺吸引法で検出されるか、経気管吸引や気管支ファイバー下の検体では、好中球に貪食された像を認めることが望ましい。

従来口腔内常在菌とされた viridans *Streptococcus*、特に“*S. milleri group*”は、肺化膿症・膿胸の重要な起炎菌の一つであると同時に、急性肺炎を含む呼吸器感染症においても、その起炎菌となる頻度が高いことが今後多くの施設にて検討がなされ、起炎菌決定のための著者の試案が更に改良されることを期待したい。

謝辞 稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った琉球大学第1内科学教室斎藤 厚教授、琉球大学中央検査部外間政哲教授に深謝致します。また御指導を頂いた第1内科学教室重野芳輝講師、中央検査部草野展周講師、御協力を頂いた第1内科学教室、中央検査部、浦添総合病院の諸先生方に感謝致します。

なお、本研究の要旨は、平成2年12月第38回化学療法学会西日本支部総会(岐阜)、平成3年4月第65回日本感染症学会総会(大阪)にて発表した。

文 献

- 1) Facklam, R.R.: Physiological differentiation of viridans streptococci. *J. Clin. Microbiol.*, 5: 184-201, 1977.
- 2) Gossling, J.: Occurrence and pathogenicity of the *Streptococcus milleri* group. *Rev. Infect. Dis.*, 10: 257-285, 1988.
- 3) Guthof, O.: Ueber pathogene, “vergrünende Streptokokken.” *Streptokokken-Befunde bei dentogenen Abszessen und Infiltraten im Bereich der Mundhöhle. Zentralbl. Bakteriol. Parasitenkd. Infektionskr. Hyg. Abt. 1 Orig.*, 166:

- 553—564, 1956.
- 4) Colman, G. & Williams, R.E.O.: Taxonomy of some human viridans streptococci. In *Streptococci and Streptococcal Diseases: Recognition, Understanding, and Management*. (Wanamaker, L.W. & Matsen, J.M., ed.), p. 281—299, Academic Press, New York, 1972.
 - 5) Facklam, R.R.: The major differences in the American and British streptococcus taxonomy schemes with special reference to *Streptococcus milleri*. *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 3: 91—93, 1984.
 - 6) Holdman, L.V. & Moore, W.E.C.: New genus, *Coprococcus*, twelve new species, and emended descriptions of four previously described species of bacteria from human feces. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 24: 260—270, 1974.
 - 7) Marrie, T.J., Durant, H. & Yates, L.: Community acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev. Infect. Dis.*, 11: 586—599, 1989.
 - 8) 斎藤 厚, 河野 茂: 呼吸器感染症における口腔内常在菌の意義. *Prog. Med.*, 9: 2805—2908, 1989.
 - 9) Geckler, R.W., Gremillion, D.H., McAllister, C. K. & Ellenbogen, C.: Microscopic and bacteriological comparison of paired sputa and transtracheal aspirates. *J. Clin. Microbiol.*, 6: 396—399, 1977.
 - 10) 菅原和行, 山口恵三, 白井敏明, 斎藤 厚, 原 耕平: スパイラルシステムを用いた定量培養法の臨床材料への応用. *最新検査*, 2: 393—402, 1977.
 - 11) Coykendall, A.L., Wesbecher, P.M. & Gustafson, K.B.: “*Streptococcus milleri*,” *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus intermedius* are later synonyms of *Streptococcus anginosus*. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 37: 222—228, 1987.
 - 12) Whiley, R.A. & Beighton, D.: Emended description of *Streptococcus constellatus*, *streptococcus intermedius*, and *Streptococcus anginosus* as distinct species. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 41: 1—5, 1991.
 - 13) Whiley, R.A., Fraser, H., Hardie, J.M. & Beighton, D.: Phenotypic differentiation of *Streptococcus intermedius*, *streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* strains within the “*Streptococcus milleri* group”. *J. Clin. Microbiol.*, 28: 1497—1501, 1990.
 - 14) Parker, M.T. & Ball, L.C.: Streptococci and aerococci associated with systemic infection in man. *J. Med. Microbiol.*, 9: 275—302, 1976.
 - 15) Shlaes, D.M., Lerner, P.I., Wolinsky, E. & Gopalakrishna, K.V.: Infections due to Lancefield group F and related streptococci (*S. Milleri*, *S. Anginosus*). *Medicine*, 60: 197—207, 1981.
 - 16) Ruoff, K.L.: *Streptococcus anginosus* (“*Streptococcus milleri*”): The unrecognized pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1: 102—108, 1988.
 - 17) Mejäre, B. & Edwardsson, S.: *Streptococcus milleri* (Guthof): an indigenous organisms of the human oral cavity. *Arch. Oral. Biol.*, 20: 757—762, 1975.
 - 18) 松島敏春, 中村淳一: 細菌性肺炎の頻度と治療. *臨床医*, 15: 134—138, 1989.
 - 19) 山城 哲, 斎藤 厚: 市中肺炎とその治療 (異型肺炎も含む). *Clinician*, 38: 299—304, 1991.
 - 20) Porschen, R.K. & Spaulding, E.H.: Fluorescent antibody study of the gram-positive anaerobic cocci. *Appl. Microbiol.*, 28: 851—855, 1974.
 - 21) Coleman, R.M. & Lambe, D.W.: Serologic studies of *Streptococcus intermedius*, *streptococcus constellatus*, and *Streptococcus morbillorum* by crossed immunoelectrophoresis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 72: 12—20, 1979.
 - 22) 斎藤 厚, 長沢達郎, 重野芳輝, 堀内信宏, 広田正毅, 中富昌夫, 森 信興, 那須 勝, 原 耕平, 猿渡勝彦: 呼吸器感染症における喀痰内 Antibody-coated bacteria (ACB) の検出と臨床的意義. *感染症誌*, 51: 381—390, 1977.

Studies on Clinical Significance of "*Streptococcus milleri* Group" in Respiratory Infections

Tetsu YAMASHIRO

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

"*Streptococcus milleri* group" are the part of the indigenous oral flora, and they are proposed to contain three distinct species: *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus intermedius*. Though not included in the approved lists of bacterial names, "*S. milleri* group" are regarded as the causative organisms of suppurative infections, such as oral abscess, brain abscess, lung abscess and empyema. I have studied the clinical significance of the "*S. milleri* group" in respiratory infections.

An investigation was performed to confirm the incidence of "*S. milleri* group" colonization in healthy 120 volunteers' (20 y/o~80 y/o) throats, and it was found that 11.7% (14/120) were positive. On the other hand, attention should be paid to the fact that the "*S. milleri* group" was highly isolated, 24 (24.7%) in 97 purulent respiratory specimens (94 sputa and 3 throat swabs) from which no other significant microorganism was recovered.

I have measured the serum antibody titers of the "*S. milleri* group", employing the IFA technique, in 10 patients from whose specimens "*S. milleri* group" was predominantly isolated, and compared with those of 18 healthy volunteers. Whereas all of the titers of healthy volunteers reveal less than 1:256, those of the patients reveal more than 1:512. And antibody titers to "*S. milleri* group" showed the highest in two weeks after "*S. milleri* group" isolation, and came down to healthy adult levels in six weeks or more.

Thus far, about half of the causative organisms of acute pneumonia have been reported unknown. In this study I have suggested that the "*S. milleri* group" plays an important role as the causative organism in respiratory infections including pneumonia.