

表3. バンコマイシンとテイコプラニンのNCCLS判定基準

属名	バンコマイシン						テイコプラニン					
	阻止円直径(mm)			MIC(μ g/ml)			阻止円直径(mm)			MIC(μ g/ml)		
	R	I	S	S	I	R	R	I	S	S	I	R
<i>Staphylococcus</i> spp.	-	-	≥ 15	≤ 4	8-16	≥ 32	≤ 10	11-13	≥ 14	≤ 8	16	≥ 32
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 14	15-16	≥ 17	≤ 4	8-16	≥ 32	≤ 10	11-13	≥ 14	≤ 8	16	≥ 32
<i>Streptococcus</i> spp.	-	-	≥ 17	≤ 1	-	-	判定基準なし			判定基準なし		

研究課題： PRSP, インフルエンザ菌における耐性化および現状の問題点

財団法人 微生物化学研究所 生方 公子

A. 研究目的

市中感染症の中でその耐性化が進行している呼吸器感染症の主たる起炎菌である肺炎球菌とインフルエンザ菌を主に取り上げ、耐性菌の分離状況と耐性遺伝子解析の結果から、それらの耐性菌による感染症が再興感染症として極めて重要であることを明確にすることを目的とした。

B. 研究方法

- 1) 解析対象とした肺炎球菌とインフルエンザ菌は、1998年10月から1999年5月末日までに、市中感染症研究会事務局へ送られてきた検査材料、2,000検体から分離されたものが中心で、その他に化膿性髄膜炎から分離されたインフルエンザ菌も解析対象とした。検査材料の内訳は上咽頭が60.2%と圧倒的に多く、次いで咽頭の10.6%、耳漏の10.7%、鼓膜切開液の6.2%で、その他には内科由来の喀痰が3.2%含まれていた。これらの検体の送付を受けた施設は全国各地の95施設以上で、小児科関連が53施設、耳鼻咽喉科関連が37施設、内科関連が5施設であった。
- 2) 検査材料が採取された患者年齢は、1歳が飛び抜けて多く、全体の24.5%を占めていた。次いで2歳児が11.4%、1歳未満が10.7%、3歳以上では年齢と共に検体数は漸次減少していた。一方、成人由来の検体は少なく、20歳以上をまとめても全体の15.5%という比率であった。
- 3) 収集された検体については、血液寒天培地(肺炎球菌分離用)、チョコレート寒天培地(インフルエンザ菌分離用)、マンニット食塩寒天培地(黄色ブドウ球菌用)、BTB寒天培地(グラム陰性桿菌用)を使用して、細菌検索を実施した。
- 4) 各培地上に発育したコロニーについては、PCR法によって菌種の同定と同時に耐性菌か否かを2時間以内に判定した。
- 5) 4)項のためには、肺炎球菌用として生方が開発した「ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)遺伝子検出試薬：湧永製薬(株)」、インフルエンザ菌用として開発中の「アンピシリン耐性インフルエンザ菌遺伝子検出試薬」を使用した。
- 6) また、検出された菌については、臨床で多く使用されている抗菌薬に対する感受性も定法に従って測定した。

C. 研究経過

1. 主な細菌の分離率

図1には主な細菌の分離率を示す。検体数の多い咽頭，上咽頭，喀痰，耳漏，鼓膜切開液についての集計である。肺炎球菌とインフルエンザ菌の分離率をみると，咽頭ではそれぞれ25.1%と25.6%で，昨年との成績と比較すると，インフルエンザ菌の分離率が10%程度高かった。検体数の多かった上咽頭では，肺炎球菌が55.9%，インフルエンザ菌が35.3%で昨年との分離率とほぼ同率であった。

耳漏と鼓膜切開液における検出率は，検体の送付を受けた施設が昨年と異なるために単純な比較はできないが，今回は検出率を高めるために検体の遠心操作を行い10倍に濃縮した後で培地に塗布したためか，耳漏では肺炎球菌の検出率が21.1%と昨年よりも5%程高くなっていた。インフルエンザ菌は15.0%で，昨年とほぼ同じ分離率であった。それと同時に黄色ブドウ球菌の検出率も高まり，昨年の12.0%から18.8%へと上昇していた。黄色ブドウ球菌の検出菌量をみるとほとんどの検体で(+)程度と少なく，恐らくその多くは外耳道に存在していた黄色ブドウ球菌が混入したものと思われた。

一方，鼓膜切開液における肺炎球菌分離率は32.3%と，昨年よりも分離率が10%高まっていた。遠心操作を加えたことにより微量に存在した菌も釣菌でき，検出率が高まったものと思われた。これに対し，インフルエンザ菌は14.5%で，昨年よりもわずかに分離率が上昇していたものの，有意に増加したという成績にはなっていなかった。

2. 年齢別にみた上咽頭からの肺炎球菌とインフルエンザ菌の検出状況

図2aには年齢別にみた肺炎球菌の検出状況を示す。1歳未満から6歳までにおける肺炎球菌の陽性率は，57.8%(1歳未満)～65.9%(1歳)で，他の年齢層に比して圧倒的に本菌の検出率の高いことが示された。7～12歳になると47.5%とやや低下してきており，さらにそれ以上の年齢層ではバラつきはあるものの，20%以下という成績であった。

このような成績をみると，成人においては肺炎球菌の検出率は確かに低いのかも知れないが，成人では検査材料として上咽頭ぬぐい液は適当ではないとも思われた。

図2bには同様のインフルエンザ菌の検出状況を示す。1歳未満では29.3%とやや低い検出率であったが，やはり1～6歳までは約40%台の検出率となっていた。そして，7～12歳になると35.2%とやや低くなり，それ以上の年齢層ではその検出率は急速に低下し，ほとんどの年齢層において10%台であった。

3. 肺炎球菌の耐性遺伝子と薬剤感受性の関係

1) PCRによる肺炎球菌の薬剤耐性遺伝子の検索

薬剤感受性成績を述べる前に，当研究会がルーチンに施行しているPCRによる判定方法を図3に示す。まず，被験菌が肺炎球菌か否かを調べるために，自己融解酵素遺伝

子の *LytA* を検索した。当該遺伝子の DNA 増幅がみられた際には肺炎球菌と判定した。 β -ラクタム系薬の耐性に関わる 3 つの遺伝子、すなわち *pbp1a*, *pbp2x*, *pbp2b* については、変異を生じていない感性菌側の DNA を増幅するようにプライマーを設計した。このため“DNA の増幅がみられた場合には当該遺伝子に変異はない”, “DNA の増幅がみられなかった場合には変異が存在する”と判定した。

肺炎球菌のマクロライド耐性には *ermAM* と *mefE* と呼ばれる 2 つの遺伝子が存在しているが、これらの耐性遺伝子は感性菌には存在しないので、PCR でこれらの遺伝子の DNA が増幅された場合には耐性遺伝子を保持していると判定した。

2) β -ラクタム系薬感受性

図 4 と図 5 には肺炎球菌(n=745)の β -ラクタム系薬に対する感受性成績を示す。基準薬である penicillin G の成績をみると、遺伝子変異を有しない真の PSSP は全体の 17% にしか過ぎず、0.063 μ g/ml に位置する菌の大多数は *pbp2x* の変異株であることが示された。*pbp2x* 変異株の占める割合は 20.9% で、感性菌を上回ってきた。一方、*pbp* 遺伝子が 3 つとも変異した赤で示した PRSP のピークは 2 μ g/ml に位置し、0.5 μ g/ml あるいは 1 μ g/ml といった MIC を示す PRSP が減少してきていることが注目された。昨年度調べた PRSP は 1 μ g/ml と 2 μ g/ml の MIC を示す株がほぼ同率であったので、今回はさらに耐性側へシフトしつつあることが示された。0.125~0.5 μ g/ml に分布している菌株の遺伝子変異は *pbp1a+2x* 変異株が 9.1%, *pbp2x+2b* 変異株が 5.1% で、この 2 つのタイプがほぼ大部分を占めていた。

臨床で広く使用されている ampicillin や amoxicillin の感受性分布は、penicillin G に比して試験管で 1 本耐性側へシフトしているという成績であった。

肺炎球菌に対して既存の抗菌薬中最も抗菌力が優れている panipenem は、PRSP に 0.063~0.125 μ g/ml の MIC を示していた。MIC が 0.5 μ g/ml とやや高い菌株が極くわずかに認められたが、昨年の成績に比べ、このような耐性菌が明らかに増加しているという傾向はみられなかった。

一方、セフェム系薬についてみると、小児科領域で重症感染症に対して empiric に使われてきた cefotaxime は、1 μ g/ml に PRSP のピークが認められ、それ以外の遺伝子変異株との違いが一層鮮明になった。特に、ペニシリン系薬剤は比較的感受性を有していた *pbp2x* 変異株が 0.125~0.5 μ g/ml の MIC を示し、PSSP と PRSP のほぼ中間の MIC を示した。注目されたのは *pbp1a+2x* 変異株で、その MIC は 1 μ g/ml に集中し、*pbp* 遺伝子が 3 つとも変異した PRSP と区別がなくなった。これらの株の遺伝子解析を行うと、*pbp2x* 遺伝子の変異が一段と進んでおり、そのためにセフェム系薬に対しては PRSP と同じ挙動を示すようになってきていると理解された。

代表的な経口セフェム系薬である cefpodoxime, cefdinir, および cefditoren の感

受性分布をみると、明瞭ではないが3つのピークがみられる感受性分布を示した。すなわち、感性菌のピーク、*pbp2x* 変異株のピーク、それと PRSP のピークである。薬剤によって PRSP に対する抗菌力にはかなりの違いが認められ、MIC の最も優れていたのは cefditoren であった。

さらに、現在のところごくわずかではあるが、セフェム系薬にさらに耐性化した PRSP が分離されてきた。それらの比率は分離菌の約 1%程度であるが、cefotaxime に $\geq 2\mu\text{g/ml}$ 、cefepodoxime に $\geq 8\mu\text{g/ml}$ 、cefdinir に $\geq 16\mu\text{g/ml}$ 、cefditoren に $2\sim 4\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、注射用セフェム系薬剤では治療が困難ではないかと想像された。

3)マクロライド系薬感受性

β -ラクタム系薬に次いで広く使用されているマクロライド系薬に対する抗菌力を図 6 に示す。マクロライド系薬の抗菌力は薬剤によって異なり、14 員環マクロライド系薬と呼ばれる erythromycin, clarithromycin, azithromycin に感受性を示す菌は約 20% しか存在していない。これらの薬剤群には *ermAM* 耐性遺伝子を保有する高度耐性株が約 36%、*mefE* 耐性遺伝子を保有する軽度耐性株 (MIC : $0.5\sim 8\mu\text{g/ml}$) が 44% 存在した。

一方、rokitamycin や josamycin を含む 16 員環マクロライド系薬と clindamycin は *mefE* 耐性遺伝子を保有する菌に対しては有効なため、感受性株が 53% と多かった。

4)その他

ニューキノロン薬の levofloxacin に対する耐性菌は認められなかったものの、MIC のピークは $1\sim 2\mu\text{g/ml}$ 程度であった。Vancomycin では $0.5\mu\text{g/ml}$ に鋭い 1 峰性のピークが認められ、耐性株と思われる菌株は存在していなかった。

4. 肺炎球菌の血清型

肺炎球菌の病原性は、本菌に特徴的な莢膜の型によって決定されることが知られている。対象株は遺伝子解析の成績に基づいて PSSP, PISP, PRSP に区別し、その血清型を比較した。*pbp2x* 単独変異株は PISP に含めて解析したが、血清型の動向は昨年とほぼ同じで、PISP と PRSP では小児で化膿性髄膜炎を惹起する 6 型と 19 型が多く、次いで基礎疾患を有する成人が罹患すると重症化しやすいムコイド型の 3 型、肺炎の起炎菌となりやすい 14 型が 20% と多くを占めていた。雑群に近い 23 型の割合は昨年とほぼ同率であった。

5. インフルエンザ菌における耐性遺伝子と薬剤感受性の関係

1) インフルエンザ菌の耐性遺伝子解析

収集されたインフルエンザ菌について、 β -ラクタム系薬の作用標的である PBP を解析した結果、ampicillin 耐性菌 (β -lactamase-negative ampicillin resistant

H. influenzae:BLNAR) では PBP2, PBP3, あるいは PBP4 に対する薬剤親和性の低下が既に確認されている。それらの菌株について、各 PBP をコードしている遺伝子解析を行った結果、PBP2 の遺伝子には多少の変異も認められたが、MIC に及ぼす程の変異は認められなかった。また、PBP4 遺伝子にはその一部が欠失した株も認められたが、それらの PBP4 を保持する株でも β -ラクタム系薬に対する明らかな MIC の変動は認めなかった。

上述したことから、PBP3A をコードしている *ftsI* 遺伝子上に見い出された変異と β -ラクタム系薬耐性とが相関していることが明確になった (Antimicrobial and Chemotherapy 投稿中)。インフルエンザ菌の PBP3A は、大腸菌の PBP3 と同じ機能を有していると想像され、菌分裂時の隔壁形成に関与している酵素と推定された。この事実は、PBP3A に対する親和性の高い薬剤がセフェム系薬であることから裏付けられた。最近、PBP3A 遺伝子のクローン化に成功し、インフルエンザ菌の ampicillin 感性株へ遺伝子を導入できた。当該遺伝子を導入された株は、親株とほぼ同じレベルまで耐性度が上昇したので、PBP3A 遺伝子変異が BLNAR 耐性化の主たる要因であることが確かめられた。

ampicillin や cefotaxime に対する MIC がさまざまな BLNAR 株 (30 株) について、PBP3A 遺伝子の詳細な解析を行ったところ、BLNAR の中には現在 3 つのタイプが存在していることが明らかになった。すなわち、表 1 に示すように、遺伝子変異の少ない株と変異の進んだ株である。ampicillin に $1\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株はこのいずれかの PBP3A 変異を有していたが、ampicillin に対する MIC ではそれらを区別することはできなかった。むしろ cefotaxime に対する MIC で区別可能であった。すなわち、 $0.063\mu\text{g/ml}$ 前後の MIC を示す軽度耐性株と、 $1\mu\text{g/ml}$ 前後の MIC を示す明らかな耐性株である。後者の耐性株は、 β -ラクタム系薬が PBP3A に結合する際に重要な SSN(セリン・セリン・アスパラギン)と呼ばれる保存性アミノ酸配列の周囲に変異が挿入されていることが特徴的な株であった。

多くの株について耐性遺伝子の検索するために、PCR 法を用いたが、その際 β -lactamase 遺伝子、*H. influenzae* 識別のための菌の表層蛋白である P6 蛋白をコードする遺伝子も検索した。

2) 耐性遺伝子の有無と薬剤感受性の関係

図 7, 図 8, 図 9 にはインフルエンザ菌に対する 11 薬剤の感受性分布を示す。図は PBP3A 遺伝子に変異のみられた株を BLNAR 株として集計した。

最初に、感性・耐性の識別に用いられている基準薬の ABPC に対する感受性をみると、赤で示す BLNAR 株の約半数は $1\mu\text{g/ml}$ 程度の MIC で、ブルーで示した感性株の $0.25\mu\text{g/ml}$ の MIC とは試験管で 2 本というわずかな違いであった。感受性分布の

上からは感性株と BLNAR 株は明確に区別することは難しかった。

BLNAR 株では、図にみられるように、AMPC や CCL に対する MIC も明らかに上昇しており、特に CCL では $32\mu\text{g/ml}$ に 2 峰性分布の谷間が形成されていた。ちなみに、現在 BLNAR を明確に識別するための適切な感受性 Disk がない現状を考えると、市販の CCL($30\mu\text{g}$ 含有) Disk を用いることが BLNAR を見逃さないコツと思われる。

一方、セフェム系薬については、BLNAR 株はすべて耐性側に位置しているものの、明瞭な集団として識別出来なかった。その理由は、遺伝子変異の多様性によるものと思われる。これらの BLNAR の中では、CTX に $1\mu\text{g/ml}$ 前後の MIC を示す菌株が CPDX に $4\text{--}16\mu\text{g/ml}$ 、CFDN に $16\text{--}32\mu\text{g/ml}$ 、CFPN に $1\text{--}4\mu\text{g/ml}$ と明らかに劣った MIC を示し、急速に増加することが懸念された。耐性菌も含めたインフルエンザ菌に対して最も抗菌力の優れていたのは CDTR で、 $0.25\mu\text{g/ml}$ でほぼすべてのインフルエンザ菌の発育を阻止していた。

インフルエンザ菌全般に対して抗菌力の優れていたのはニューキノロン薬の LVFX であった。ニューキノロン薬に対する耐性菌も出現し始めたといわれるが、今回の被験株中には耐性菌は認めなかった。

3) インフルエンザ菌の血清型

Difco のインフルエンザ菌型別用抗血清を用い、病原性と関連を有する莢膜タイプについて被験菌($n=427$)の血清型を調べた。被験菌株の 1 割程度しか型別できず、それ以外は全て型別不能株(NT)であった。型別された中では type b が 5.9% と最も多く、次いで type c の 1.4%、type e の 1.2%、type d の 0.7%、type f の 0.5% の順であった。型別で注目されたのは、type b のインフルエンザ菌の中に、PBP3A 遺伝子に変異を有する BLNAR 株が 6 株認められたことである。また type b の中に、 β -lactamase(+) の BLNAR 株が 1 株存在していた。

5. 化膿性髄膜炎から検出されるインフルエンザ菌の動向

インフルエンザ菌による化膿性髄膜炎は、小児における髄膜炎の中では最も頻度の高いものである。最近、これらの起炎菌の中に急速に耐性菌が増加してきている。図 10 には 1996 年から 1999 年にかけて、小児の化膿性髄膜炎例より分離されたインフルエンザ菌 34 株について、その精査を依頼された菌株の成績を示すが、その半数が感性菌ではないという驚くべき成績が示された。

特に BLNAR が 20% 以上も検出され、その他に PBP3A 遺伝子に変異を有し、しかも β -lactamase を同時に産生している株が 3 株認められた。これらの耐性菌が検出された髄膜炎では empiric therapy として使用されてきた CTX の治療効果が低下しているということであった。

今後これらの病原性の明らかな耐性株の動向については十分な監視が必要と思われる。

6. 集団保育における耐性菌の問題

市中感染症において、耐性肺炎球菌やインフルエンザ菌が増加している原因の一つに、幼児、小児の集団保育の問題がある。閉鎖的な空間において長時間保育される児においては肺炎や中耳炎の罹患率が高いとされているが、このことに関連して、都内5ヶ所の保育園について保菌状況を検索した。その結果、図11に示すように、濃厚に同一の菌を保菌している実態が明らかになった。対照として、一般家庭の児の検索も行ったが、それらにおいては明らかに保菌の程度は低率であった。

6. 細菌培養に関する精度の検証

小児の呼吸器感染症や中耳炎において、難治化あるいは遷延化している症例では、耐性化した肺炎球菌とインフルエンザ菌が起炎菌となっている場合が圧倒的に高いことが明らかにされたが、一般の細菌検査室におけるこれらの菌の分離率は極めて低い。このため、研究会に参加いただいた施設に対し、検体を2本採取してもらい、1本は私どもへ、もう1本は各施設での細菌検査を施行していただいた。

精度の検証が行われた検体は、総計735検体であった。その成績は表2に示すが、当研究会の肺炎球菌陽性率は45.3%であったのに対し、各施設の陽性率は35.8%と、10%の差があった。特に研究会で(++)~(+++)の肺炎球菌を認めた検体でも、各施設で施行した細菌培養では(-)と記載されていたものが6.6%認められた。一方、研究会においてはPCRや釣菌によっても肺炎球菌を認めなかった検体で、各施設の成績では(+++)~(++++)と記載され、菌が誤同定されていると推測されるものが7検体(0.9%)認められた。

インフルエンザ菌については、本研究会の陽性率34.8%に対し、各施設の陽性率は29.9%であった。インフルエンザ菌の場合には検出菌量の少ない検体があり、この場合には2本採取された検体のどちらを調べたかが問題となろうが、それらが均一に配分されたものと仮定しても、各施設において施行された検査でのインフルエンザ菌陽性率はやや低いと思われた。

これらの菌の精度が低い原因としては、使用されている市販培地もさることながら、①炭酸ガス培養を施行していない、②培養時間が短く典型的なコロニーが形成されない、の2点が大きな要因と考えられた。

D. 考察

疫学的検討によって以下のようなことが問題であることが明らかにできたと考える。

1. 肺炎球菌

- ① 経年的に耐性レベルが上昇してきている。
- ② 経口セフェム薬剤が好んで使用されている我が国の特徴として、セフェム系に軽度耐性の pbp2x 単独変異株が多く分離されている。ペニシリン系が多く使用されている欧米では極めて少ない。
- ③ ②に付随して、セフェム系薬に対して特に耐性度の上昇している菌株が増加している。特に、小児科において empiric に使用されてきた注射薬の CTX 等に対して 8 μ g/ml 以上の MIC を示し、経口セフェム薬剤にはさらに高度耐性化した菌の増加が懸念される。
- ④ 臨床の現場においては、遷延あるいは再発する中耳炎の増加が著しく、殺菌性の高い抗菌薬の出現が強く望まれている。

2. インフルエンザ菌

- ① インフルエンザ菌では従来有効とされてきた ABPC に対する耐性化 (BLNAR) が急速に進行していることが明らかにされた。
- ② これらの耐性菌はペニシリン系のみならず、セフェム系薬剤にも耐性を示すことが特徴であった。
- ③ 耐性化には薬剤の標的である PBP3A 変異の関係していることが明らかにされた。耐性菌には 3 つのタイプのあることが遺伝子解析の結果明らかにされた。
- ④ 化膿性髄膜炎を惹起する type B 株の中に、急速に BLNAR の出現していることが注目された。
- ⑤ 経口セフェムが多く使用されている日本においては BLNAR の増加が懸念され、これらに有効な薬剤の早急な開発が望まれる。

3. 集団保育

今回検索した集団保育の実態から、狭い空間における保育について再考する必要性がクローズアップされた。集団保育にあつては、耐性菌の蔓延を防止する意味からも、医師との連携が密に諮られ、感染症が完治しないままの通園は極力避けるように指導する必要性を強調したい。

4. 耐性菌の増加防止ならびに治療マニュアルについて

1) 耐性菌の増加を防ぐには

- ① 抗菌薬の使用に際しては、先ず細菌検査の検体を採取してから投与を開始することを基本原則として確立し、次の来院の際には起炎菌が確定されている検査システムの構築が早急に必要である。

- ② ①の遂行のためには、従来どおりの培養による細菌検査ではなく、遺伝子診断による検査を重視すべきである。細菌検査を行わない安易な抗菌薬投与に対しては、何らかのペナルティーが必要かもしれない。
- ③ 集団保育のリスクについては関係者を教育し、周知徹底させ、担当医師と密に連携する必要がある。
- ④ 病院・診療所での長時間にわたる待ち時間も、耐性菌が拡散する温床のひとつである。予約制で診療が受けられるシステムの確立が必要である。
- ⑤ 耐性菌による遷延化とその拡散を防ぐ意味で、患者側に対しても薬剤の服用を正確に守るように指導する。
- ⑥ 多数の抗菌薬が市販されているが、上述した耐性菌に確実に効果のある経口薬はなくなってきている。早急に耐性菌に有効な薬剤の開発が望まれる。

2) 治療マニュアルについて

- ① 外来症例での肺炎球菌感染症に対しては、先ず基本的なペニシリン系薬剤である ABPC や AMPC を十分量使用することを基本原則とする。
- ② ①で無効な際には、経口セフェム系薬剤の中の比較的抗菌力の優れている CDTR や CFPN を十分量使用する。
- ③ ②の投与によっても臨床症状が改善しない場合には、注射薬での治療に早めに切り替える。
- ④ 化膿性髄膜炎に対しては日本でのみ使用されているカルバペネム系薬が第一選択薬剤となる。しかし、タイプの異なる有効薬も配慮しておかなくてはならない。
- ⑤ インフルエンザ菌に対しては、ペニシリン系薬が無効の際には、早めに CDTR 等の本菌に有効な薬剤の十分量投与に切り替える。
- ⑥ インフルエンザ菌による重症感染症に対しては、常に耐性菌を念頭におき、CTX や CTRX を十分量使用する。効きが悪いようであれば MEPM を併用する。

図1 検査材料別にみた主要細菌の分離率 (n=1,817)

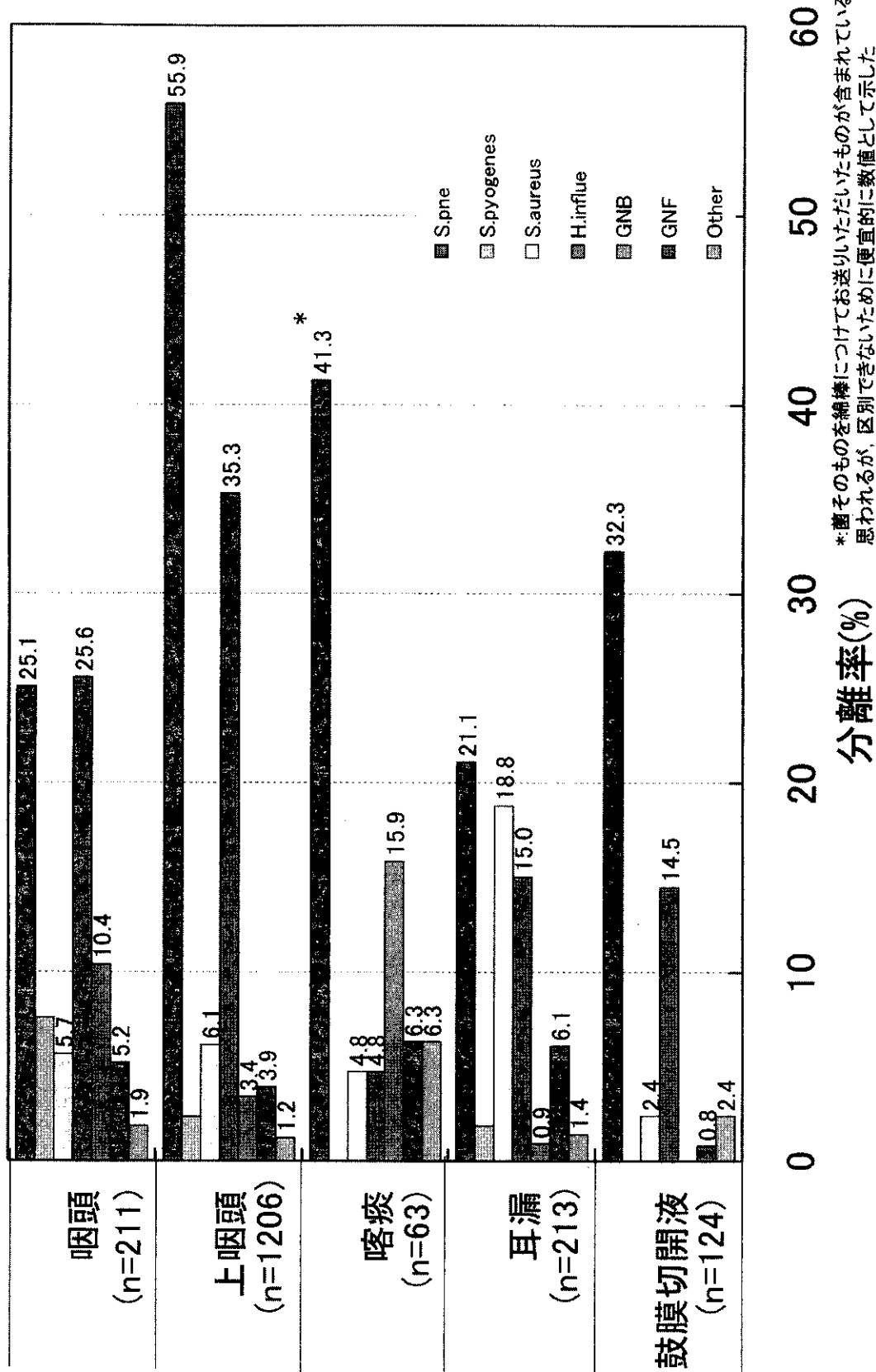


図2a 肺炎球菌検出例における年齢分布 — 上咽頭 (n=1209) —

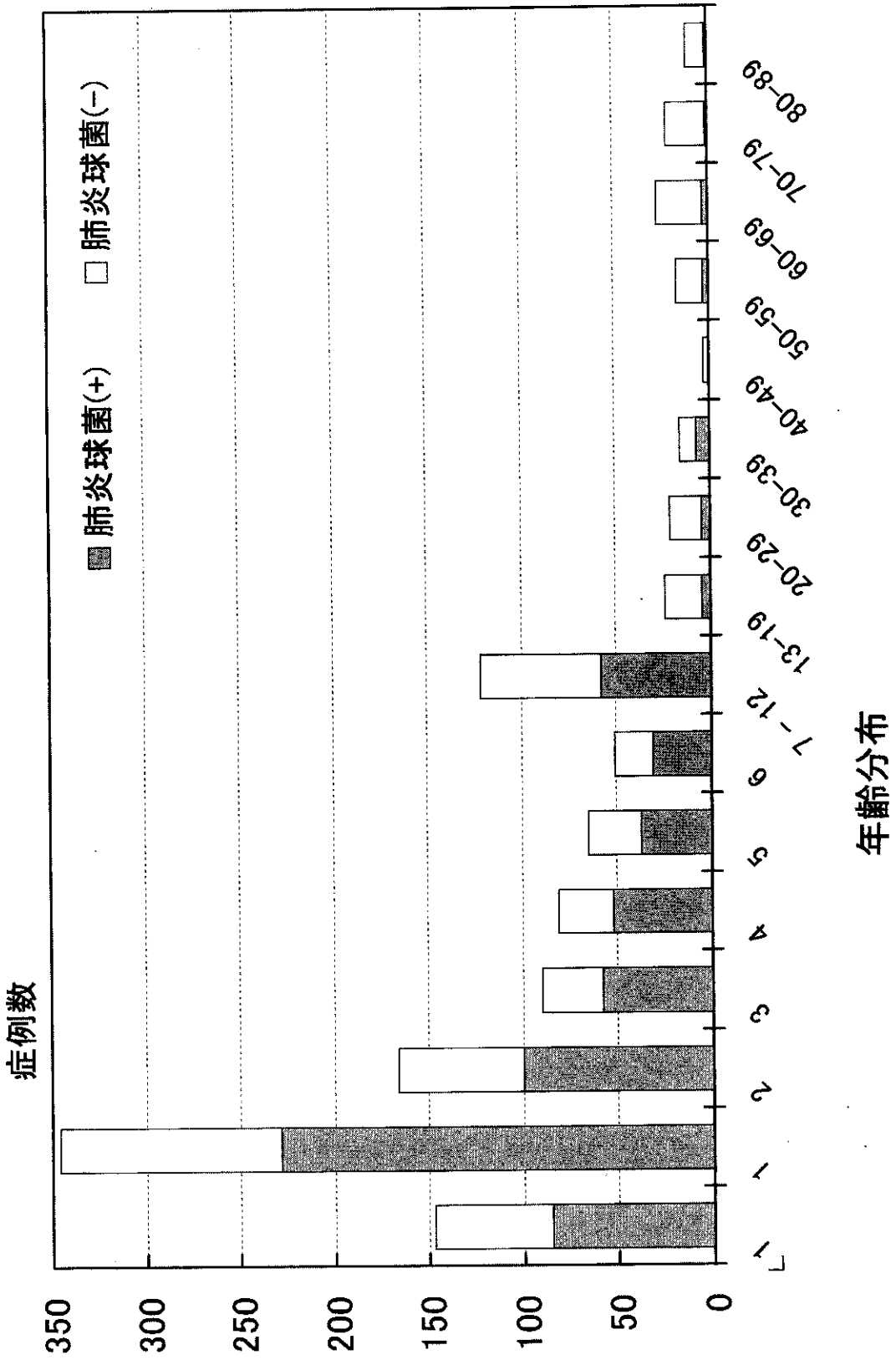


図2b *H. influenzae* 検出例における年齢分布 — 上咽頭 (n=1209) —
 症例数

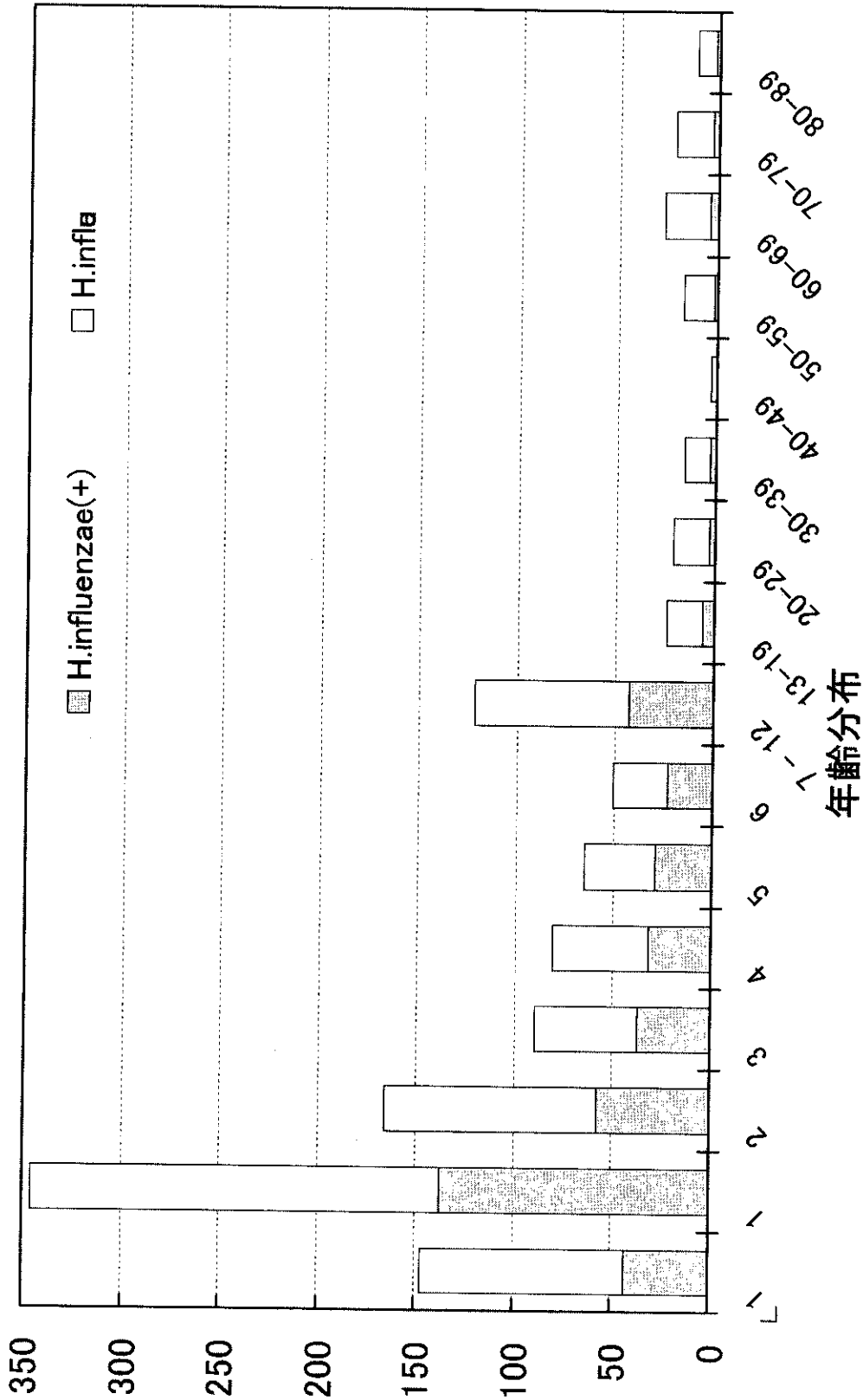


図3. 肺炎球菌についてのPCRで各遺伝子の増幅される位置

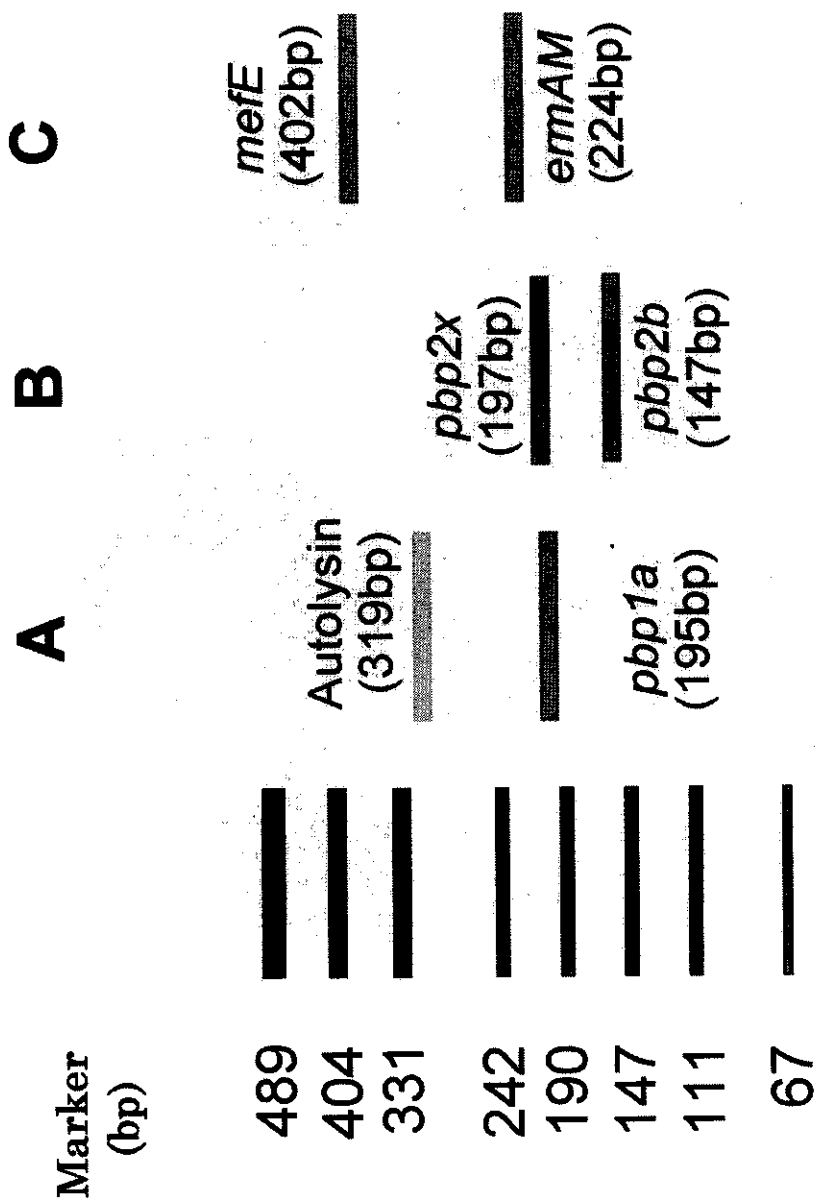
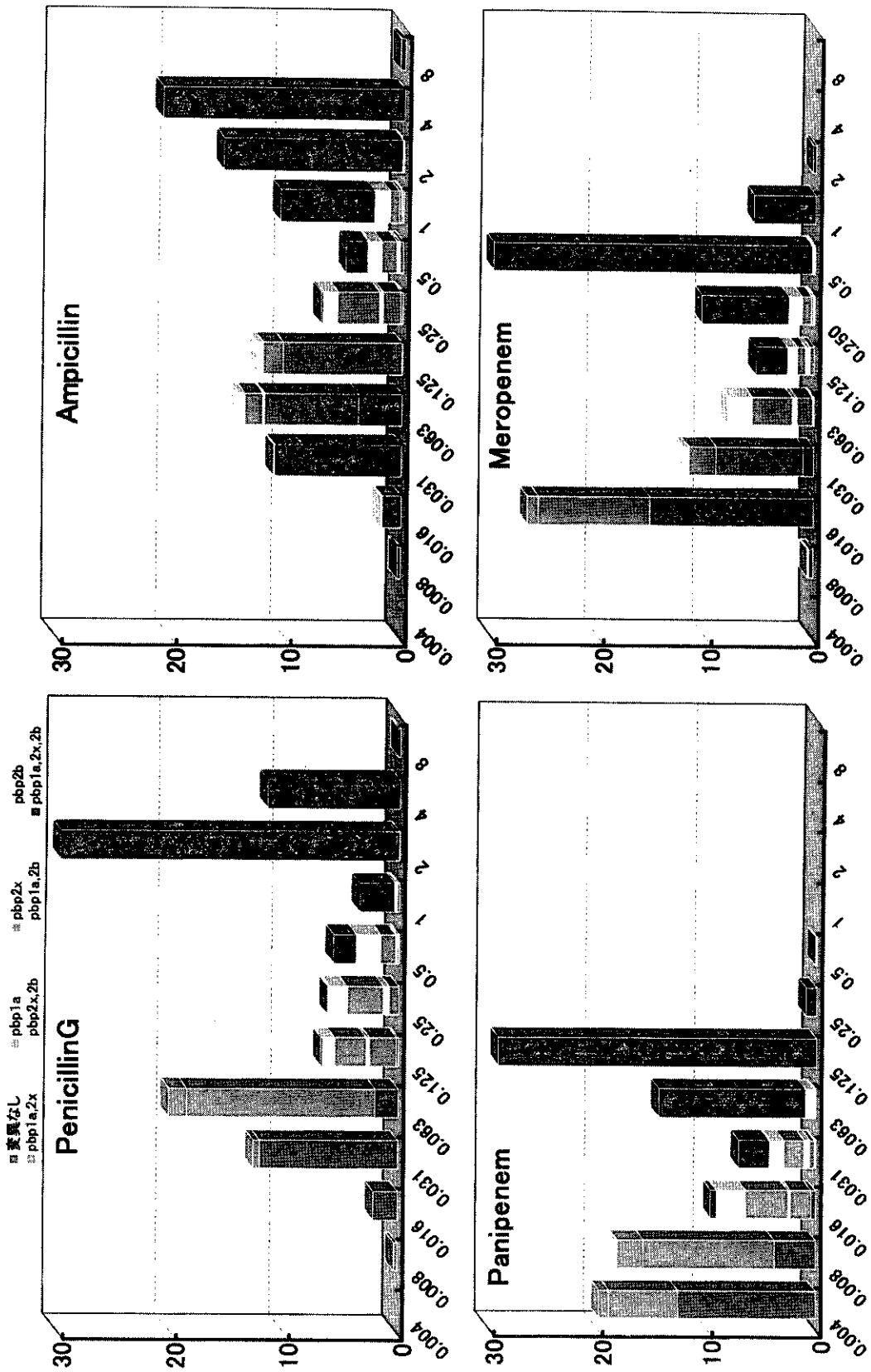


図4. 肺炎球菌に対する薬剤感受性 (n=745)



市中感染症研究会

図5. 肺炎球菌に対する薬剤感受性

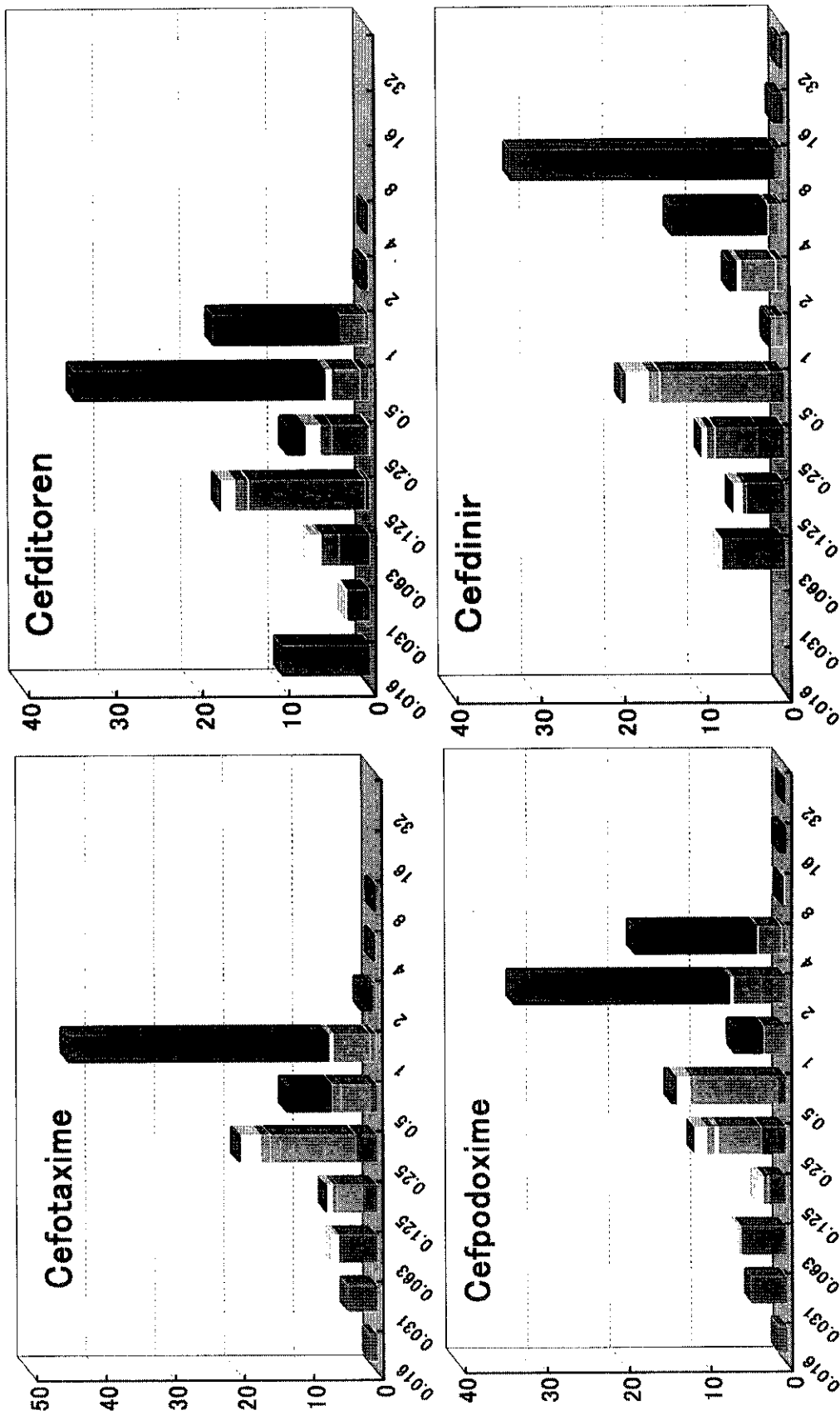


図6. 肺炎球菌の薬剤感受性

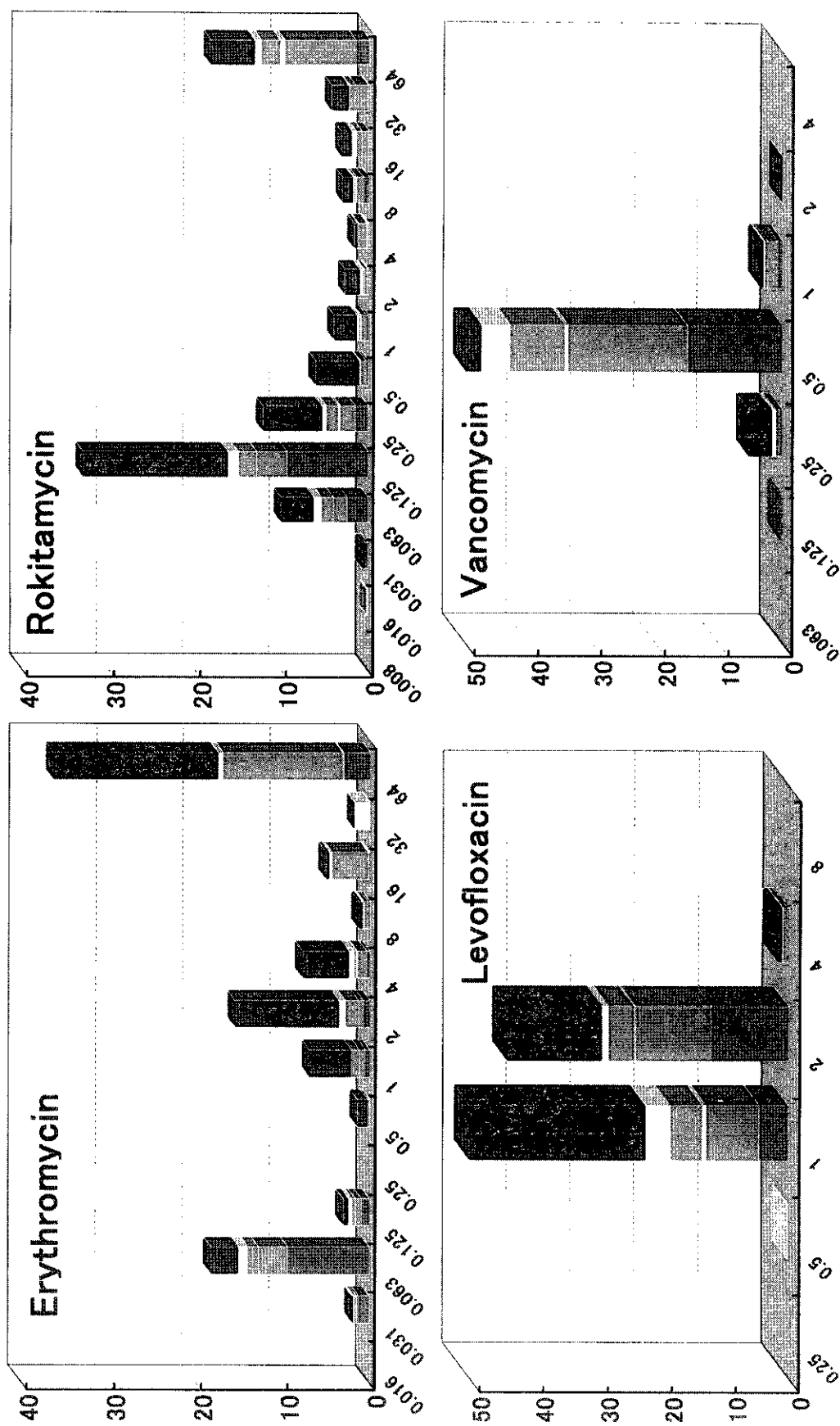


図7. インフルエンザ菌に対する薬剤感受性 (n=572)

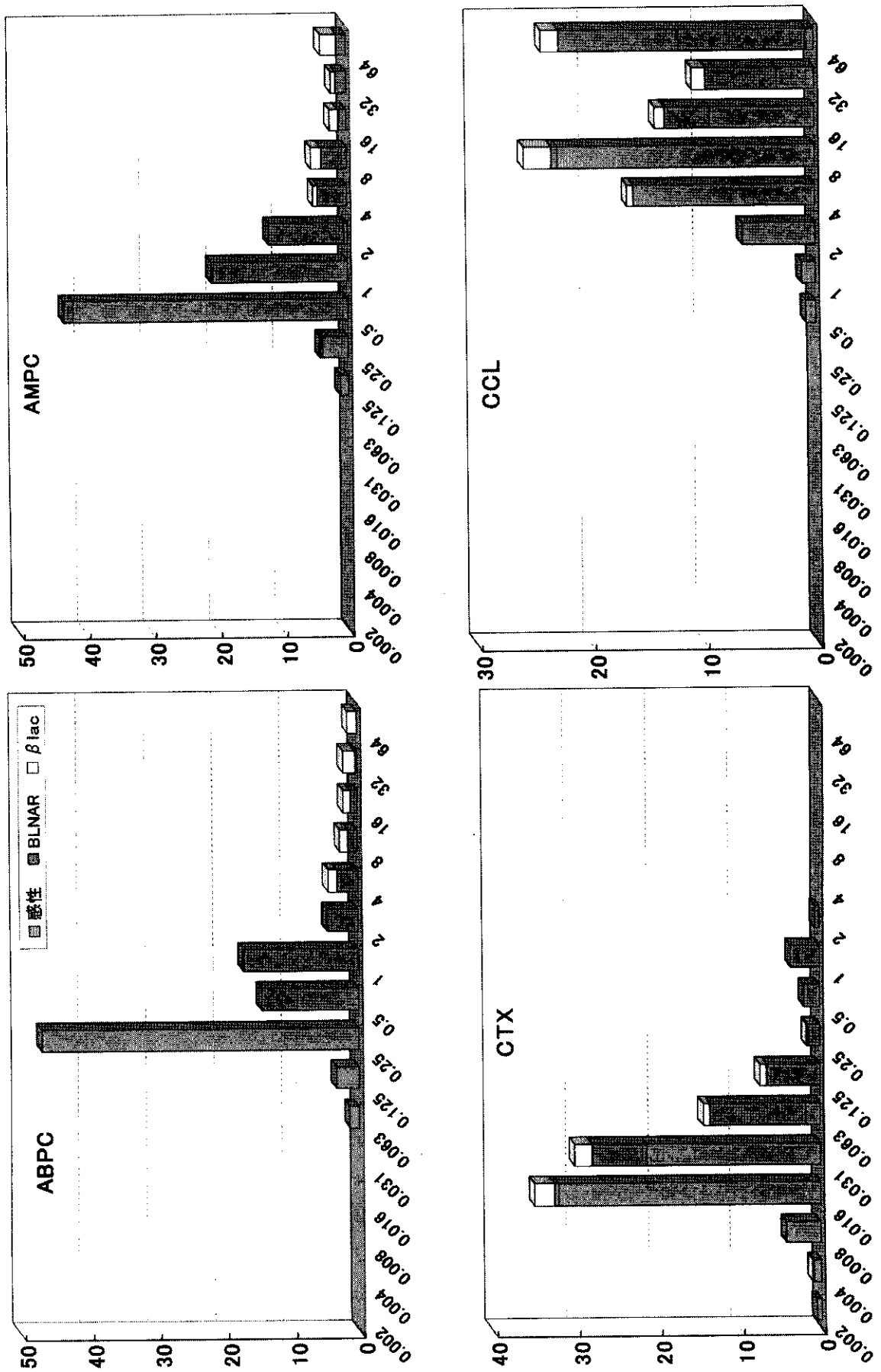


図8. インフルエンザ菌に対する薬剤感受性 (n=572)

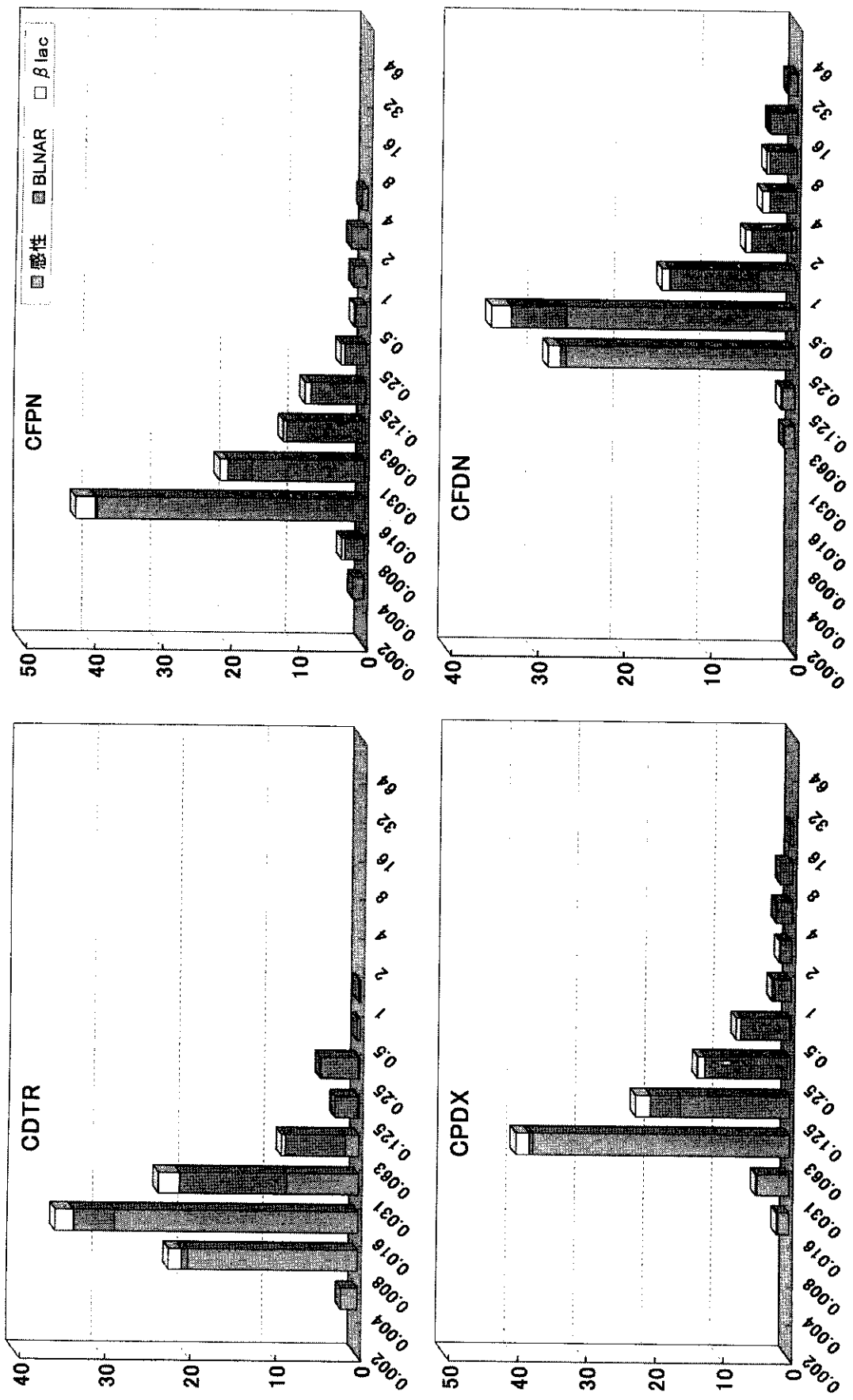


図9. インフルエンザ菌に対する薬剤感受性 (n=572)

