

原著

2001～2010年までの *Streptococcus pneumoniae* の
 β -lactam 抗菌薬に対する感受性の変動坂田 宏¹⁾

要旨 2001年7月～2010年12月までに旭川厚生病院小児科患者から分離された *Streptococcus pneumoniae* 4,581株の penicillin G (PCG), cefotaxime (CTX), meropenem (MEPM) の感受性を測定した。2006年以降では2005年までと比較し、PCGとMEPMに感受性を有する株が有意に増加していたが、CTXは感受性が低下した株が有意に増加していた。

はじめに

Streptococcus pneumoniae は小児期の髄膜炎、菌血症、肺炎、中耳炎などの主要な原因菌である。1980年代後半より、従来有効であった抗菌薬に感受性が低下した株が増加し、それに伴い難治であったり、反復する *S. pneumoniae* 感染症も増加した。

当院の成績でも1998～2001年にかけて、ペニシリン感受性株の減少を認めた¹⁾。今回、2001年以降の10年間における *S. pneumoniae* の抗菌薬感受性の変動を検討したので報告する。

I. 対象と方法

2001年7月～2010年12月までに旭川厚生病院小児科を受診し、細菌感染症が疑われた小児の血液、髄液、喀痰、上咽頭スワブ、耳漏から検出された *S. pneumoniae* を対象とした。細菌感染症を疑った患者ではあるが、喀痰、上咽頭スワブから分離された場合に、原因菌が保菌状態かの詳細

な検討は行っていない。同一患者から複数の株が検出されている場合には以下の原則によって1人1株とした。分離された検体では血液・髄液、喀痰、耳漏、上咽頭スワブの順で採用した。同一検体から複数回検出されているときには、当該年のなかで最も早く検出された株だけを評価した。

感受性を測定した薬剤は、penicillin G (PCG)、cephem 薬の代表として cefotaxime (CTX)、carbapenem 薬の代表として meropenem (MEPM) の β -lactam 薬3剤である。これらの薬剤について日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法²⁾に準じ、マイクロスキャン Walk Away (デイドベリング) で MIC (minimal inhibitory concentration) を測定した。

検討した株は2001年241株、2002年496株、2003年463株、2004年494株、2005年480株、2006年507株、2007年479株、2008年529株、2009年443株、2010年449株、合計4,581株である。2001年7月～2005年12月を前期、2006年1月～2010年12月を後期として、比較検討した。

Key words : 肺炎球菌, ペニシリン G, セフォタキシム, メロペネム, 薬剤感受性

1) 旭川厚生病院小児科

[〒078-8211 旭川市1条通24丁目]

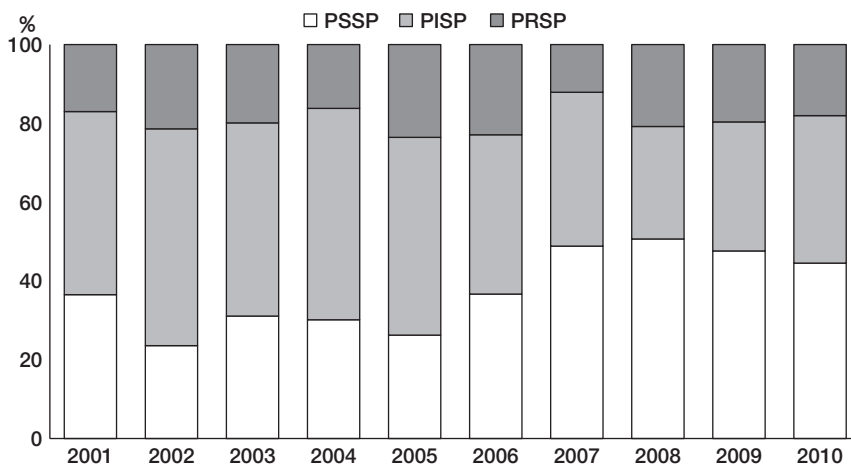
表 1 分離された患者の年齢分布

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
1歳未満	19.2	22.6	23.1	24.1	20.8	23.2	21.1	21.6	25.1	26.1
1歳	29.6	27.6	29.6	30.4	33.3	31.5	30.5	32.9	30.9	32.3
2歳	17.9	16.1	17.7	17.4	15.4	14.9	17.7	17.0	16.7	16.0
3歳	13.3	13.1	12.5	11.5	12.1	12.4	10.0	11.7	8.1	8.7
4歳	7.1	10.5	9.1	7.9	9.8	7.9	9.0	6.4	8.4	5.3
5歳	4.2	4.6	3.9	4.5	3.8	5.0	4.6	3.4	5.4	4.7
6歳	3.8	2.6	1.3	2.2	1.9	2.1	2.3	2.3	1.6	3.3
7歳以上	5.0	2.8	2.8	2.0	2.9	2.9	4.8	4.7	3.8	3.6

(%)

表 2 分離された患者の検査材料

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
上咽頭・喀痰	235	481	452	484	474	503	470	516	436	440
耳漏	3	13	9	6	5	7	6	4	3	3
血液・髄液	2	2	2	4	1	7	3	9	4	6

図 1 2001年からの *S. pneumoniae* の penicillin 耐性分類の変動

S. pneumoniae の分類は PCG に対する MIC が $0.1\mu\text{g/ml}$ 未満を penicillin susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), $0.1\mu\text{g/ml}$ 以上 $2.0\mu\text{g/ml}$ 未満を penicillin intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP), $2.0\mu\text{g/ml}$ 以上を penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) とした。

有意差の検定は StatMateIII for Macintosh (アトムス) により χ^2 検定を行い, $p < 0.05$ を有意差ありとした。

II. 成 績

表 1 に各年における分離患者の年齢構成, 表 2 に分離された検体数を示したが有意な変動はなかった。

図 1 に 10 年間のペニシリン感受性株の頻度の推移を示した。2001 年に PSSP は 36.5% であったが, 2005 年に 26.3% に減少した。しかし, その後増加傾向を認め, 2007 年以降は 40% 以上を占めている。PRSP は 10 年間で 17.0~23.5% の幅でほ

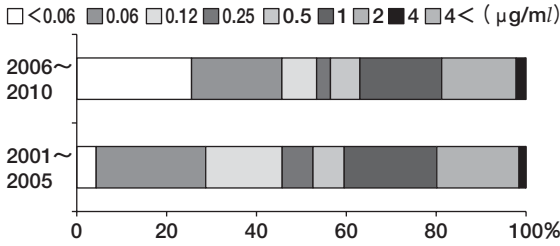


図 2 前期と後期における *S. pneumoniae* の penicillin G に対する薬剤感受性分布の変化

ば一定に推移していた。

図 2 に前後期で PCG の MIC の分布を示した。0.06 $\mu\text{g/ml}$ 未満の株は前期が 4.3% から後期では 25.6% と有意に増加していた ($p < 0.001$)。また、0.06 $\mu\text{g/ml}$ の株は前期 24.4% から後期 20.1%、0.12 $\mu\text{g/ml}$ の株は前期 17.0% から後期 7.7%、0.25 $\mu\text{g/ml}$ の株は前期 6.9% から後期 3.1%、1 $\mu\text{g/ml}$ の株が 20.6% から後期 18.2% と有意に減少した ($p < 0.001$)。PSSP としては前期 28.7% から後期 45.7% と有意に増加し、PISP は前期 51.4% から後期 35.6% に減少した ($p < 0.001$)。

図 3 に CTX、図 4 に MEPM の成績を示した。CTX では前期、後期ともに 0.5 $\mu\text{g/ml}$ の株が最多であり、どちらも約 40% を占めていた。0.25 $\mu\text{g/ml}$ の株が前期 18.7% から後期 16.1% に減少し ($p < 0.05$)、1 $\mu\text{g/ml}$ の株が前期 17.7% から後期 21.4% に ($p < 0.01$)、2 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株が前期 4.6% から後期 7.3% に有意に増加した ($p < 0.001$)。

MEPM では 0.12 $\mu\text{g/ml}$ 未満の株が前期、後期ともに最多であったが、前期 53.5% から後期 60.3% に有意に増加し ($p < 0.001$)、0.5 $\mu\text{g/ml}$ が前期 22.1% から後期 16.9% に有意に減少した ($p < 0.001$)。

MIC₉₀ は PCG が 2 $\mu\text{g/ml}$ 、CTX が 1 $\mu\text{g/ml}$ 、MEPM が 0.5 $\mu\text{g/ml}$ で前期、後期で等しかった。

図 5 に PCG の MIC が異なる株における CTX の感受性を前期と後期で検討した成績を示した。PCG の MIC が 0.06 $\mu\text{g/ml}$ 未満の株では 0.12 $\mu\text{g/ml}$ 未満と 0.12 $\mu\text{g/ml}$ の株が著しく減少し、かわって 0.25 $\mu\text{g/ml}$ と 0.5 $\mu\text{g/ml}$ の株が有意に増加した ($p < 0.001$)。0.06 $\mu\text{g/ml}$ の株でも同様の有

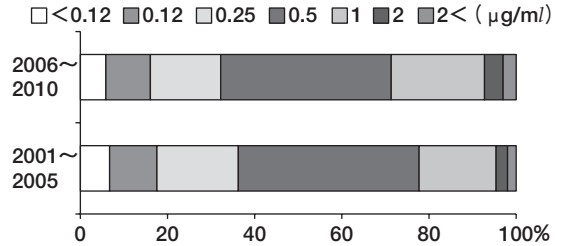


図 3 前期と後期における *S. pneumoniae* の cefotaxime に対する薬剤感受性分布の変化

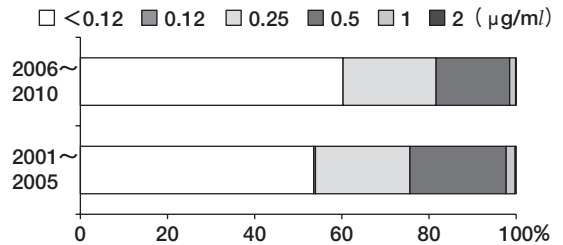


図 4 前期と後期における *S. pneumoniae* の meropenem に対する薬剤感受性分布の変化

意な変動が認められた ($p < 0.001$)。PISP の株でも変動の幅は小さいが、0.12 未満と 0.12 $\mu\text{g/ml}$ の株の有意な減少 ($p < 0.001$)、0.25 $\mu\text{g/ml}$ の株の有意な減少 ($p < 0.01$)、0.5 $\mu\text{g/ml}$ と 1 $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0.001$) の有意な増加が認められた。PRSP の株では 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株が有意に減少し ($p < 0.001$)、1 $\mu\text{g/ml}$ と 2 $\mu\text{g/ml}$ の株が有意に増加した ($p < 0.001$)。

図 6 に MEPM の成績を示した。MEPM では PSSP の株では変動を認めなかったが、PISP の株で 0.25 $\mu\text{g/ml}$ の株が増加し、0.12 $\mu\text{g/ml}$ 未満の株が減少 ($p < 0.001$)、PRSP の株で後期では 0.5 $\mu\text{g/ml}$ と 1 $\mu\text{g/ml}$ の株が有意に減少し、0.25 $\mu\text{g/ml}$ の株が有意に増加していた ($p < 0.001$)。

III. 考 察

わが国における小児の臨床材料から分離された *S. pneumoniae* の耐性菌の頻度を長期にわたって追跡した報告は少ない。2004 年 4 月～2007 年 3 月の 4 年間に枚方市民病院小児科における 1,790 株の成績³⁾では、2004 年度は PRSP 14%、PISP 64%、PSSP 23%であったが、2006 年度から PSSP の増加が顕著になり、2007 年度は PRSP

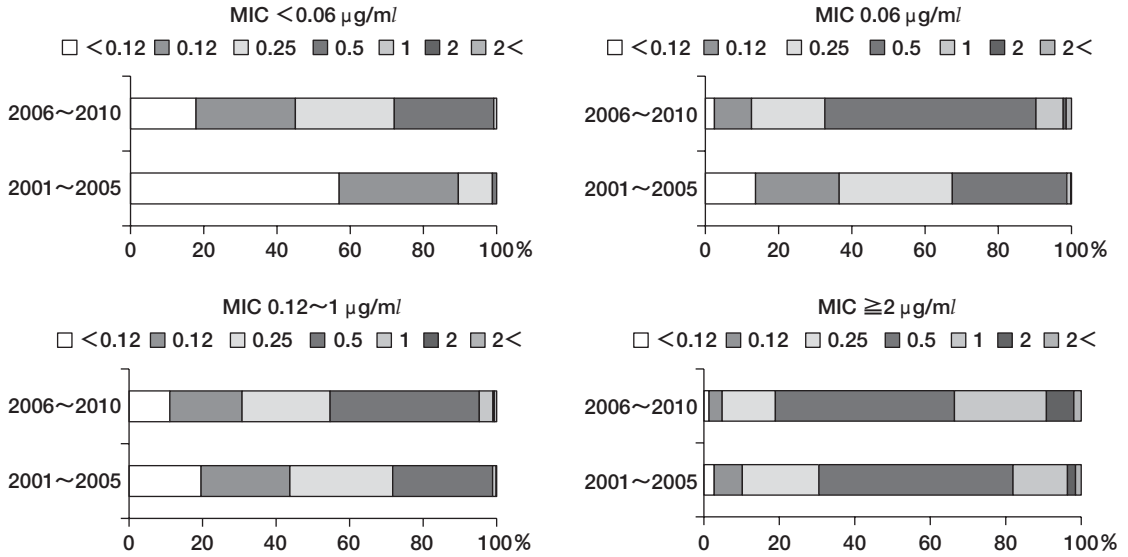


図 5 Penicillin G の MIC 分類による cefotaxime 薬剤感受性分布

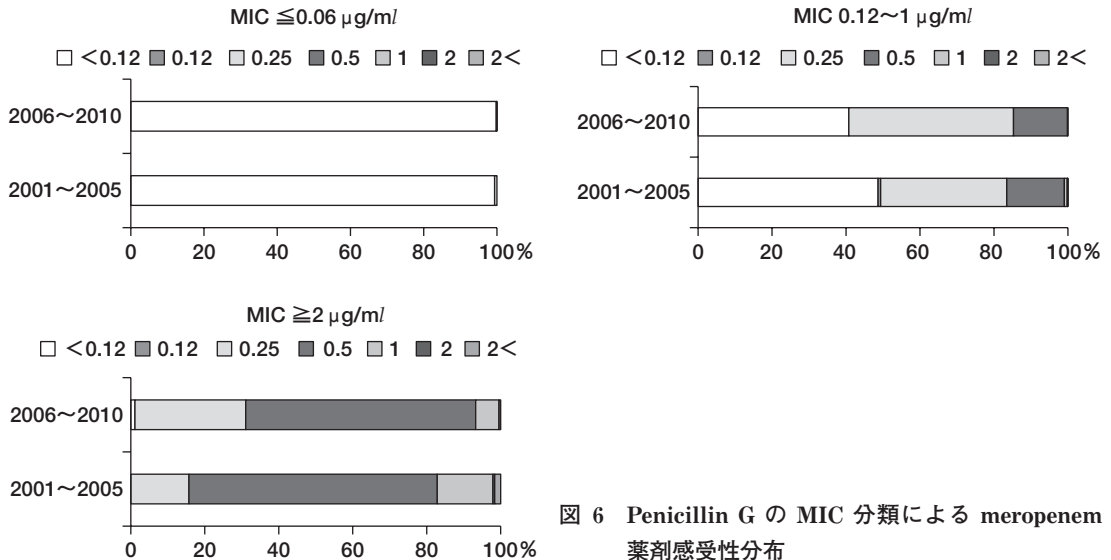


図 6 Penicillin G の MIC 分類による meropenem 薬剤感受性分布

9%, PISP 47%, PSSP 43%であり, PSSP の有意な増加と PISP の有意な減少を認めた. 県立広島病院では⁴⁾1997~2006 年までに分離された 502 株を解析し, 1999~2000 年には PSSP は 18.4%であったが, 2005~2006 年には 38.2%と有意に増加したと報告している.

多施設の報告では, 全国の 27 の小児科施設が参加する小児科領域耐性菌研究会が調査した 2001 年, 2004 年, 2007 年と肺炎球菌の耐性頻度⁵⁾

では, 2001 年と 2004 年は PSSP, PISP, PRSP がほぼ 1/3 ずつであったが, 2007 年には PISP が 52.3%, PRSP が 3.9%と PRSP が激減しており, PSSP が増加していることは全国的な傾向と考えられた. 当院の今回の検討に先立つ 1998 年 7 月~2001 年 6 月の 3 年間の成績では, 分離された 1,396 株のうち, 39.2%が PSSP, 55.4%が PISP, 5.4%が PRSP であり, 2001~2002 年より PSSP の頻度が高かった¹⁾.

これらの成績から、わが国では全国的に 1990 年代後半～2005 年にかけて PSSP の頻度が減少していたが、2005 年以降は増加傾向にあることが確認された。

その理由として、抗菌薬の不要な投与を避けること、主として用いる抗菌薬を cephem 薬から penicillin 薬にすることといった抗菌薬使用の適正化が進んだことがあげられている。

しかし、筆者の成績では PCG と MEPM については感受性の株が増加していたが、CTX は感受性が低下する傾向であった。特に、PSSP のなかでは CTX の感受性は著しく低下していた。抗菌薬の適正化が進んでいるとすれば、CTX の感受性の菌も増加すると考えられるので、PSSP の増加は抗菌薬の適正化だけでは説明し得ない。

Ubukataら⁶⁾は *S. pneumoniae* における β -lactam 薬の耐性は PBP 1A, PBP 2X, PBP 2B の 3 種類の PBP が関与していることを証明し、carbapenem 薬や penicillin 薬は PBP 1A, PBP 2B に、cephem 薬は PBP 2X に強く結合し、それぞれ抗菌力を発揮するとしている。今回の検討で認められた現象は、PBP 2X に変異した株が多いことを推測させる。

実際に、耐性遺伝子の変異の推移を検討している Chiba らの報告⁷⁾では、2006 年 8 月～2007 年 7 月までに小児の侵襲性 *S. pneumoniae* 感染症の原因菌として集積された 191 株中 PBP 遺伝子変異を認めない株が 14.1%、*pbp2x* 単独変異株が 19.9%、*pbp2b* 単独変異株が 1.0%、*pbp2x* と *pbp2b* 変異株 6.3%、*pbp1a* と *pbp2x* 変異株が 12.6%、3 つとも変異した株が 46.1%であり、変異を有した株が大部分を占めている結果であった。

これらの結果から、あくまでも推論ではあるが、抗菌薬は相対的には不適切な使用は抑制されてき

ているが、小児領域では cephem 薬を中心に投与されていると思われる。今後さらに、抗菌薬の使用状況とあわせての *S. pneumoniae* の感受性の変動を追跡する必要性があると考えられる。

謝辞： *S. pneumoniae* の集積と解析に多大なご協力をいただいた 2001 年以降 2010 年までに旭川厚生病院小児科に勤務された医師、および旭川厚生病院臨床検査技術部門細菌検査室の臨床検査技師の皆さまに深謝いたします。

文 献

- 1) 坂田 宏：小児呼吸器感染症患者の上咽頭から分離された *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* の検討。小児感染免疫 14：17-23, 2002
- 2) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会：微量液体希釈による MIC 測定法（微量液体希釈法）—日本化学療法学会標準法—。Chemotherapy 38：102-105, 1990
- 3) 小田中豊，他：2004 年以降のペニシリン耐性肺炎球菌検出率の動向。日児誌 114：1048-1052, 2010
- 4) 坂野 堯，他：1997 年から 2006 年までに分離されたインフルエンザ菌、肺炎球菌の薬剤耐性推移。感染症誌 83：347-354, 2009
- 5) 田島 剛，他：小児科領域における薬剤耐性化の 2007 年全国調査—肺炎球菌の感受性—。日化療誌 56 (supplA)：155, 2008
- 6) Ubukata K, et al：Identification of penicillin and other beta-lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae* by polymerase chain reaction. J Infect Chemother 3：190-197, 1997
- 7) Chiba N, et al：Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. Epidemiol Infect 138：61-68, 2010

**The change of susceptibilities of β -lactam antimicrobial agents against
Streptococcus pneumoniae isolated from children between 2001 and 2010**

Hiroshi SAKATA

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital

We determined the susceptibility to penicillin G (PCG), cefotaxime (CTX) and meropenem (MEPM) of 4581 strains of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients aged 1 month to 15 years between July 2001 and December 2010. In comparison to the strains isolated until 2005, a significant increase in the percentages of strains susceptible to PCG was noted in the strains isolated from 2006 and later. Meanwhile, a significant increase was also seen in the percentages of strains with reduced susceptibility to CTX and those susceptible to MEPM.

(受付：2011年5月17日，受理：2011年7月8日)

* * *