

原著

小児鼻咽腔由来肺炎球菌薬剤感受性の推移

—東京都立墨東病院小児科 2001～2010 年入院患者を対象に—

玉木久光¹⁾ 古宮圭¹⁾ 大森多恵¹⁾
伊藤昌弘¹⁾ 大塚正弘¹⁾

要旨 当科入院患児鼻咽腔由来肺炎球菌薬剤感受性を前期 (2001～2005 年) と後期 (2006～2010 年) に分け調査した。PSSP は前期 15%, 後期 38% であった。各抗菌薬 MIC₉₀ は (前期, 後期, 単位 $\mu\text{g}/\text{ml}$) で PCG (4, 2), CTX (2, 1), MEPM (1, 0.5) であった。VCM は (0.5, 0.5) と良好な感受性を有し, EM は (>1, >1) とほぼ耐性を有していた。後期結果より肺炎球菌性気道感染症抗菌薬静注療法は合成ペニシリン製剤が推奨可能と考えられた。

はじめに

小児感染症領域において肺炎球菌の関与する症例は多数存在し, それらの適切な治療には各種抗菌薬の薬剤感受性動向に関する知見は重要である。今回, 当院小児科入院患者より分離・同定された鼻咽腔由来肺炎球菌の薬剤感受性に関する調査を実施したので報告する。

I. 対象と方法

2001 年 1 月～2010 年 12 月の 10 年間に東京都立墨東病院小児科において入院した生来健康な小児のうち, 入院時および入院中に施行した鼻咽腔培養より肺炎球菌が分離・同定され薬剤感受性検査を行った症例を対象とし, その入院診療録を後方視的に検討した。入院症例のうち重症心身障害児・者は抗菌薬の頻用傾向があり本調査からは除外した。

分離・同定された肺炎球菌の各種薬剤感受性

は, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の推奨法に準拠した微量液体希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。本調査では基準薬および汎用抗菌薬を考慮し, penicillin G (PCG), cefotiam (CTM), cefotaxime (CTX), meropenem (MEPM), cefditren-pivoxil (CDTR-PI), vancomycin (VCM), erythromycin (EM) についてその MIC を調査した。肺炎球菌の薬剤耐性分類は基準薬 PCG の MIC でのみ定義し, CLSI 旧 break point で分類し, PCG の MIC が $0.06 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下をペニシリン感性肺炎球菌 (PSSP), $0.12 \sim 1 \mu\text{g}/\text{ml}$ をペニシリン中間耐性肺炎球菌 (PISP), $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上をペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) とした¹⁾。

統計解析は, 各群の年齢を平均年齢±標準偏差 (SD) で示し, Steel-Dwass 検定を用い $p < 0.05$ を有意とした。各群の症例数は χ^2 検定を行い $p < 0.05$ を有意とした。

Key words : 肺炎球菌, 薬剤感受性, 最小発育阻止濃度

1) 東京都立墨東病院小児科

[〒130-8575 東京都墨田区江東橋 4-23-15]

II. 結 果

1. 症例数

期間中に 1,130 症例の肺炎球菌を分離・同定し薬剤感受性検査を実施した。全症例の平均年齢は 1 歳 11 カ月 ± 1 歳 11 カ月 (0 カ月 ~ 14 歳 4 カ月, 中央値 1 歳 4 カ月) であった。

2. 基準薬 PCG 感受性 (図 1)

2001~2005 年の前期と 2006~2010 年の後期で感受性に変化を認めた。前期より後期に PSSP が

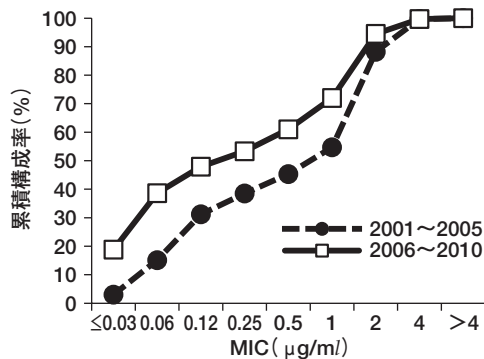


図 1 PCG 薬剤感受性

有意に増加し, PRSP は有意に減少した ($p < 0.01$). PCG 感受性は, 前期で $1 \mu\text{g/ml}$ の 50% 最小発育阻止濃度 (MIC_{50}), $4 \mu\text{g/ml}$ の 90% 最小発育阻止濃度 (MIC_{90}) であり, 後期ではそれぞれ $0.25 \mu\text{g/ml}$, $2 \mu\text{g/ml}$ であった。

PSSP, PISP, PRSP 各群の平均年齢は 2 歳 0 カ月 ± 2 歳 4 カ月, 1 歳 10 カ月 ± 1 歳 9 カ月, 1 歳 11 カ月 ± 1 歳 8 カ月で, 各群の平均年齢に有意差を認めなかった。

3. 各種薬剤感受性 (図 2~5)

図 2 に全体 (PCG 感受性による分類なし) の, 図 3~5 に基準薬 PCG 感受性別各種薬剤感受性を累積百分率で図示した。

VCM は PCG 感受性によらず MIC_{90} $0.5 \mu\text{g/ml}$ と良好な感受性を示した。EM は PCG 感受性によらず MIC_{50} , MIC_{90} ともに $1 \mu\text{g/ml}$ を超えており, マクロライド系抗菌薬の耐性獲得が進行していた。PSSP では, EM を除くいずれの薬剤にも良好な感受性を示した。PISP, PRSP では, セフェム系抗菌薬に対する感受性の低下を認めた。CTM では PISP で MIC_{90} $4 \mu\text{g/ml}$ を示し抗菌力の低下を認めた。CTX における MIC_{90} は PISP で $1 \mu\text{g/ml}$

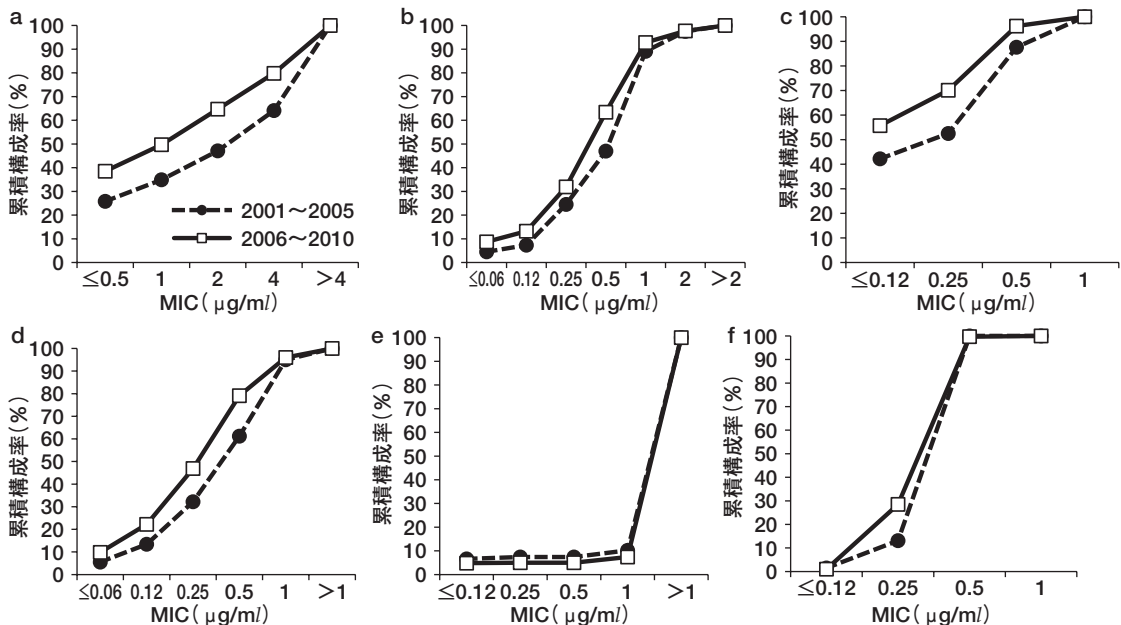


図 2 各種薬剤感受性 (PCG 耐性分類なし)

a: CTM b: CTX c: MEPM d: CDTR-PI e: EM f: VCM

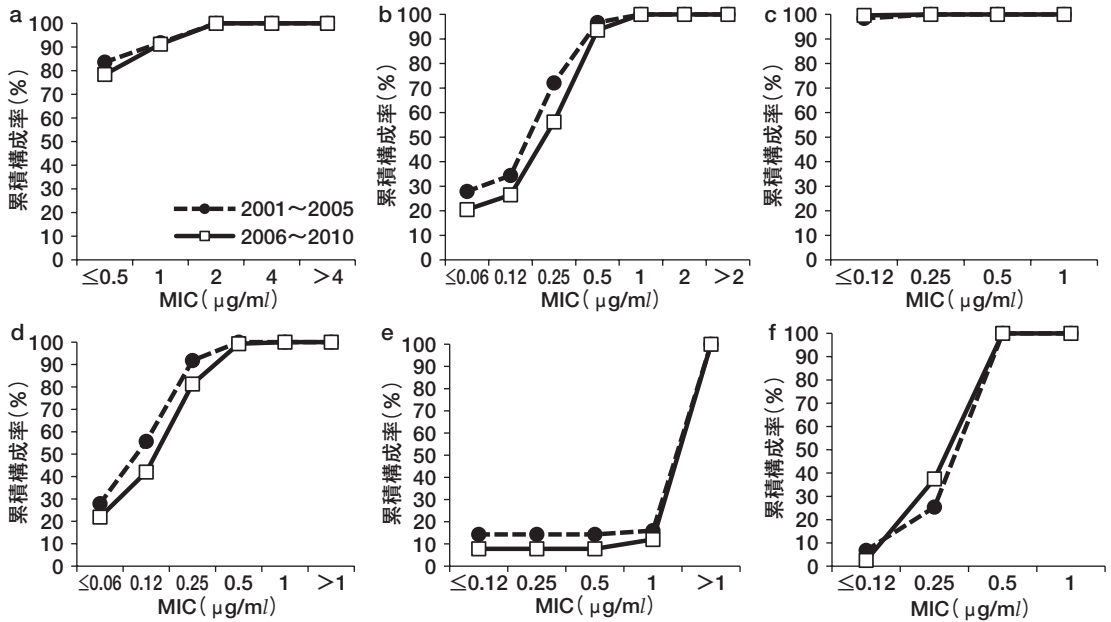


図 3 PSSP 各種薬剤感受性

a: CTM b: CTX c: MEPM d: CDTR-PI e: EM f: VCM

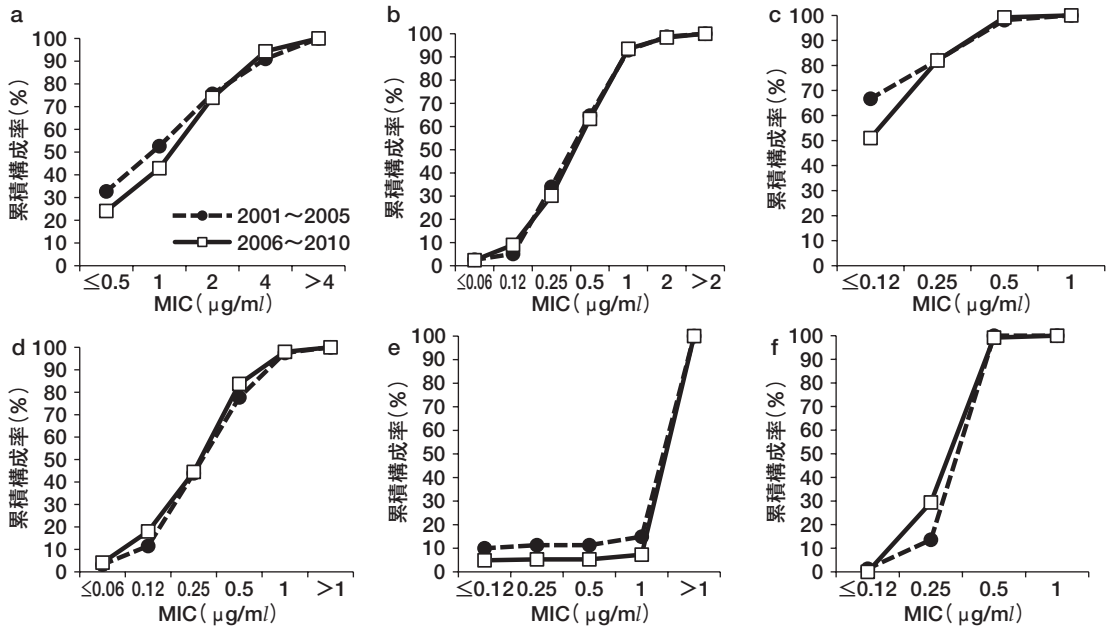


図 4 PISP 各種薬剤感受性

a: CTM b: CTX c: MEPM d: CDTR-PI e: EM f: VCM

ml とおむね良好な抗菌力を認めたものの、PRSP で 2μg/ml と抗菌力の低下傾向を認めた。CDTR-PI も PISP で MIC₉₀ 1μg/ml を示し抗菌

力低下を認めた。カルバペネム系の MEPM はおむね良好な抗菌力を示したが、PISP, PRSP で MIC 1μg/ml の症例もみられ、今後の動向に注意

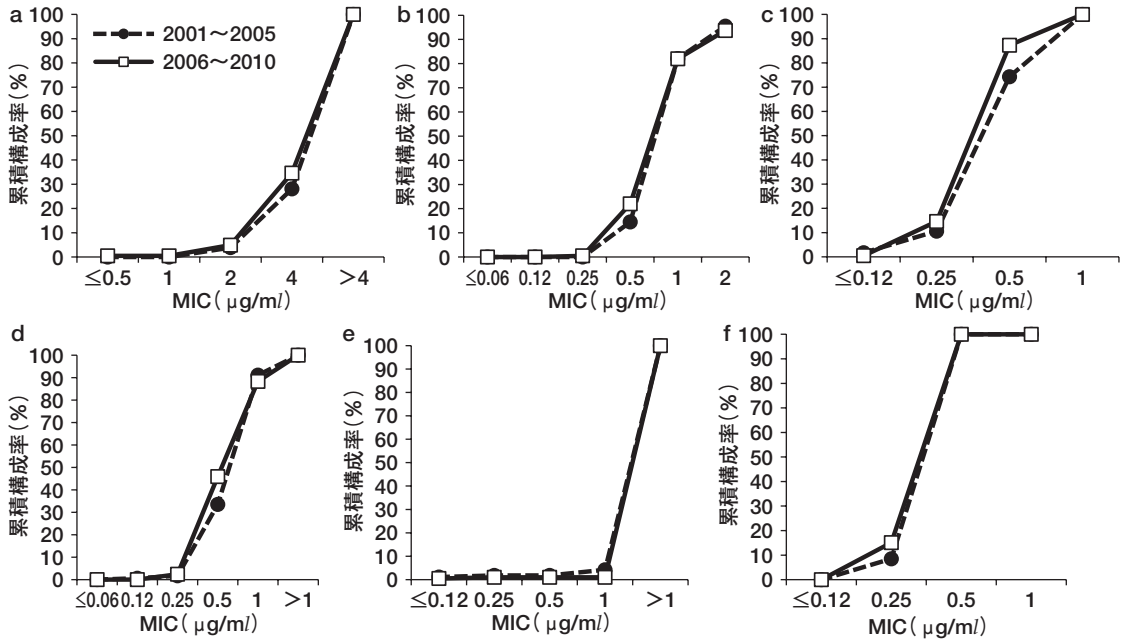


図 5 PRSP 各種薬剤感受性

a: CTM b: CTX c: MEPM d: CDTR-PI e: EM f: VCM

する必要があると考えられた。

III. 考 察

近年、以前に比べ肺炎球菌の薬剤感受性は改善傾向を認めているとの報告が散見される^{2,3)}。当院でも2006年以降に感受性の改善を認めた。しかし、2011年6月の小児科領域耐性菌研究会の報告によると、2007年に3%にまで減少したPRSP(それ以前は30%台)が、2010年に再び20%台に増加し、感受性の改善は一過性であった可能性が指摘された⁴⁾。当院では2005年以前(前期)の各年におけるPSSPは15%前後、PRSPは45%前後で、2006年以降(後期)の各年ではPSSPは40%前後、PRSPは30%前後で推移しており、2007年と2010年を比べてもPRSPの割合は30%と26%であり、感受性の動向はほぼ一定であった。当院における2006年以降の感受性の改善も一過性のものかを検証するためには、今後も継続的な監視が必要であると考えられた。一過性の感受性改善かどうかは現時点で判断することは不可能だが、感受性の動向に影響を与えた要因の一つとし

て、2004年の小児呼吸器感染症診療ガイドライン⁵⁾の出版が考えられる。ガイドライン普及により抗菌薬使用の適正化が広く小児科医に啓蒙された結果が感受性に影響を与えた可能性があるものの、内容は解明されていない。

当院小児科入院患者より分離された肺炎球菌のMIC₉₀と小児科領域耐性菌研究会における2007年に分離された肺炎球菌のMIC₉₀²⁾とを比較するとほぼ同様の傾向を認めた(表)。

2008年にCLSIの肺炎球菌に対するbreak pointが改訂され、注射薬においては髄膜炎以外ではPCG MIC 2μg/ml以下がPSSPと定義された⁶⁾。新基準では、当院における2006年以降の肺炎球菌の90%超はPSSPとなり、肺炎・気管支炎症例の抗菌薬静脈内投与による治療は合成ペニシリン製剤で可能と考えられた。

経口薬CDTR-PIでは、2006年以降のMIC₅₀は0.5μg/ml、MIC₉₀は1μg/mlであった。常用量(3mg/kg/回、1日3回投与)での最高血中濃度が1.45μg/ml程度であることを考慮すると、組織移行性を加味しても、気道感染症では常用量での治

表 当院小児科と全国調査の薬剤感受性 (MIC₉₀) 比較

	小児科領域耐性菌研究会 (2007)			当院小児科 (2006~2010)		
	PSSP	PISP	PRSP	PSSP	PISP	PRSP
CTM	1	4	8	1	4	>4
CTX	0.5	1	1	0.5	1	2
MEPM	≤0.06	0.25	0.5	≤0.12	0.25	1
CDTR-PI	0.25	0.5	0.5	0.5	1	>1
VCM	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5	0.5

小児科領域耐性菌研究会 (2007) の MIC₉₀は文献 2) より引用

療がほぼ可能と考えられた。しかし、抗菌薬の組織移行性が血中濃度の 1/2~1/3 程度である中耳炎症例では常用量での治療が困難であると推測され、実際、小児急性中耳炎診療ガイドラインでは重症例では高用量 (6 mg/kg/回, 1 日 3 回) での治療を推奨している^{7,8)}。

肺炎球菌はインフルエンザ桿菌と並んで細菌性髄膜炎の主要な原因菌である。細菌性髄膜炎の診療ガイドライン⁹⁾では、月齢 4 カ月以上の小児で原因菌不明な場合の抗菌薬の選択として第 3 世代セフェム系 (CTX もしくは CTRX) + カルバペネム系 (MEPM もしくは panipenem/Betamipron : PAMP/BP) を推奨している。しかし、原因菌が肺炎球菌、特に PRSP であった場合には、本調査の感受性分布が細菌性髄膜炎の原因菌にもあてはまるとすれば、CTX + MEPM の初期治療では失敗する可能性がある。髄膜炎における CTX と MEPM の感性基準はそれぞれ MIC 0.5 μg/ml と 0.25 μg/ml 以下であり、本調査の感受性分布では 3 割程度が感受性を有さない結果となる。当院では肺炎球菌に対して PAMP/BP の MIC は測定していないが、Ubukata らは髄膜炎由来 PRSP のカルバペネム系抗菌薬に対する感受性について、PAMP/BP の MIC₉₀は 0.125 μg/ml, MEPM の MIC₉₀は 0.5 μg/ml と報告している¹⁰⁾。したがって肺炎球菌性髄膜炎が疑われる症例での初期治療における第 3 世代セフェム + カルバペネムでのカルバペネムは、MEPM より PAMP/BP を選択することが望ましいと考えられた。ただし PAMP/BP を採用していない施設での肺炎球菌性髄膜炎疑いの初療は第 3 世代セフェム + VCM も選択肢の一つと考えられた。

肺炎球菌は小児の肺炎、気管支炎、中耳炎など一般感染症の原因菌であると同時に髄膜炎など致死的重症感染症の原因菌でもある。薬剤耐性化防止のため、各種抗菌薬感受性動向に注意し、適切な抗菌療法に留意する必要があると考えられた。

文 献

- 1) National Committee for Clinical Laboratory Standards (現 Clinical and Laboratory Standards Institute) : Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. Approved Standards Fifth Edition, 2001, M100-S10
- 2) 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—. 日本化学療法学会雑誌 56 (suppl A) : 155, 2008
- 3) 武田紳江, 黒崎知道, 河野陽一 : 小児気管支肺感染症の原因菌の推移について (2001~2006 年). 小児感染症 20 : 465-468, 2008
- 4) 秋田博伸, 他 : 小児科領域における薬剤耐性化の 2010 年全国調査—肺炎球菌の感受性—. 日本化学療法学会雑誌 59 (suppl A) : 176, 2011
- 5) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会 : 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004 第 1 版, 協和企画, 東京, 2004
- 6) Clinical and Laboratory Standards Institute : Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eighteenth Informational Supplement, 2008, M100-S18
- 7) 五十嵐隆, 尾内一信, 編 : 小児科臨床ピクシス 11 抗菌薬・抗ウイルス薬の使い方, 中山書店, 東京, 2009, 92-99
- 8) 日本耳科学会, 日本小児耳鼻咽喉科学会, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会編 : 小児急性中耳炎診療

- ガイドライン 2009 年版, 金原出版, 東京, 2009
- 9) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会 :
細菌性髄膜炎の診療ガイドライン第 1 版, 医学書
院, 東京, 2007
- 10) Ubukata K, et al : Antibiotic Susceptibility in Rela-

tion to Penicillin—Binding Protein Genes and
Serotype Distribution of *Streptococcus pneumoniae*
Strains Responsible for Meningitis in Japan, 1999
to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 48 (5) :
1488–1494, 2004

Changes in the antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from nasopharyngeal cultures of pediatric hospitalized patients between 2001 and 2010

Hisamitsu TAMAKI, Kei KOMIYA, Tae OMORI, Masahiro ITO, Masahiro OTSUKA

Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Bokuto Hospital

Changes in the antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from nasopharyngeal cultures were studied in pediatric hospitalized patients between January 2001 and December 2010. In this study, we divided 2001–2010 into two groups 2001–2005 and 2006–2010. In 2006–2010, as compared with 2001–2005, susceptibility of penicillin G (PCG) was improved. The proportion of penicillin susceptible *Streptococcus pneumoniae* (PSSP ; MIC range of PCG, $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$) was increased, and penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP ; MIC range of PCG, $\geq 2 \mu\text{g/ml}$) was decreased. In 2001–2005 proportions of PSSP and PRSP were respectively 15% and 45% ; in 2006–2010 were 40% and 30%. In 2001–2005 50% of minimum inhibitory concentration (MIC₅₀) and MIC₉₀ of PCG were respectively 1 $\mu\text{g/ml}$ and 4 $\mu\text{g/ml}$; in 2006–2010 were 0.25 $\mu\text{g/ml}$ and 2 $\mu\text{g/ml}$. Cefotaxime (CTX) and meropenem (MEPM) were most susceptible, however related to susceptibility of PCG ; MICs of CTX and MEPM to PRSP were higher than to PSSP. Susceptibilities of vancomycin (VCM) and erythromycin (EM) were unrelated to PCG. Susceptibility of VCM was susceptible to all strains, but that of EM was resistant to almost of all strains. As a result of this study, MIC₉₀ of PCG (2 $\mu\text{g/ml}$) to *Streptococcus pneumoniae* in 2006–2010, we recommend using parenteral synthetic penicillins to treat pediatric patients with pneumococcal respiratory infections.

(受付 : 2011 年 4 月 21 日, 受理 : 2011 年 8 月 2 日)

* * *