

# 中耳炎・副鼻腔炎臨床分離菌全国サーベイランス 第2報

—経口抗菌薬に対する分離菌の感受性—

馬場 駿吉 名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室	大山 勝 鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室	形浦 昭克 札幌医科大学耳鼻咽喉科学教室
戸川 清 秋田大学医学部耳鼻咽喉科学教室	高坂 知節 東北大学医学部耳鼻咽喉科学教室	市川 銀一郎 順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室
森山 寛 東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学教室	堤 昌己 杏林大学医学部耳鼻咽喉科学教室	坂井 真 東海大学医学部耳鼻咽喉科学教室
村上 嘉彦 山梨医科大学耳鼻咽喉科学教室	岩田 重信 藤田保健衛生大学医学部耳鼻咽喉科学教室	西村 忠郎 藤田保健衛生大学第二教育病院耳鼻咽喉科学教室
坂倉 康夫 三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室	古川 仍 金沢大学医学部耳鼻咽喉科学教室	山下 敏夫 関西医科大学耳鼻咽喉科学教室
久保 武 大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室	中井 義明 大阪市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室	増田 游 岡山大学医学部耳鼻咽喉科学教室
夜陣 紘治 広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室	川内 秀之 島根医科大学耳鼻咽喉科学教室	柳原 尚明 愛媛大学医学部耳鼻咽喉科学教室
小宮山 荘太郎 九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室	茂木 五郎 大分医科大学耳鼻咽喉科学教室	

## A Nationwide Survey of clinical isolates from patients with Otitis Media and Sinusitis

### 2nd report : Susceptibility of Pathogen for Antibacterial Agents

Shunkichi BABA

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University Medical School

Masaru OHYAMA

Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Akikatsu KATAURA

Department of Otorhinolaryngology, Sapporo Medical University

Kiyoshi TOGAWA

Department of Otorhinolaryngology, Akita University School of Medicine

Tomonori TAKASAKA

Department of Otorhinolaryngology, Tohoku University School of Medicine

Gin-ichiro ICHIKAWA

Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University School of Medicine

Hiroshi MORIYAMA

Department of Otorhinolaryngology, The Jikei University School of Medicine

Masami TSUTSUMI

Department of Otorhinolaryngology, Kyorin University School of Medicine

Makoto SAKAI

Department of Otorhinolaryngology, Tokai University School of Medicine

Yoshihiko MURAKAMI

Department of Otorhinolaryngology, Yamanashi Medical College

Shigenobu IWATA

Department of Otorhinolaryngology, Fujita Health University School of Medicine

Tadao NISHIMURA

Department of Otorhinolaryngology, Fujita Health University, Bantane-Hotokukai Hospital

Yasuo SAKAKURA

Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Mie University

Mitsuru FURUKAWA

Department of Otorhinolaryngology, Kanazawa University School of Medicine

Toshio YAMASHITA

Department of Otorhinolaryngology, Kansai Medical University

Takeshi KUBO

Department of Otorhinolaryngology, Osaka University Medical School

Yoshiaki NAKAI

Department of Otorhinolaryngology, Osaka City University Medical School

Yu MASUDA

Department of Otorhinolaryngology, Okayama University Medical School

Koji YAJIN

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima University School of Medicine

Hideyuki KAWAUCHI

Department of Otorhinolaryngology, Shimane Medical University

Naoaki YANAGIHARA

Department of Otorhinolaryngology, Ehime University School of Medicine

Sotaro KOMIYAMA

Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Goro MOGI

Department of Otorhinolaryngology, Oita Medical University

A nationwide survey of clinical isolates from patients with otitis media and sinusitis was undertaken with the cooperation of 23 university otorhinolaryngology departments and related facilities throughout Japan in order to obtain the latest data concerning the drug sensitivities of pathogens causing these diseases.

The results were as follows:

Among the strains of *S. aureus* isolated, 14% were MRSA. The decrease in the MRSA isolation rate is probably due to the fact that countermeasures against nosocomial infection have become widespread and that restrictions have been imposed on drug use.

Coagulase-negative *staphylococci* (CNS) were most susceptible to CFDN, followed by EM, LVFX, and CPFX.

Among *S. pneumoniae* strains isolated, 36.1% were PISP and 14.3% were PRSP. Particularly in patients under 5 years of age, 47.8% of the strains isolated were PISP and 18.8% were PRSP.

*M. catarrhalis* was most sensitive to new quinolones and also showed good sensitivity to other drugs, but not to CCL.

*H. influenzae* was most sensitive to new quinolones, followed by new oral cefems and SBTPC, a  $\beta$ -lactamase inhibitor.

*P. aeruginosa* was most sensitive to CPFX, with the lowest MIC<sub>50</sub> being 0.78 $\mu$ g/ml. The isolation rate of highly resistant strains was low.

SBTPC, CFDN, and RKM were all effective against *Peptostreptococcus* spp., which are anaerobic.

The above results provide useful information for choosing antimicrobial agents to use in the empirical treatment of patients with otitis media and sinusitis.

## 緒 言

我々は耳鼻咽喉科領域における感染症の分離菌頻度や分離菌の薬剤感受性について、より客観的に、かつ、最新のデータをを得ることを目的として、全国23大学耳鼻咽喉科教室ならびに教室関連施設の協力の下に、『中耳炎・副鼻腔炎臨床分離菌全国サーベイランス』を実施し、全国規模で中耳炎と副鼻腔炎における細菌の分離頻度および各種経口抗菌薬に対する分離菌の感受性を検討した。本報では、前報<sup>1)</sup>で報告した分離菌を対象に、各種経口抗菌薬に対する感受性を検討したのでその成績について報告する。

## 材 料 と 方 法

1994年11月～1995年3月の5ヶ月間に、全国23大学耳鼻咽喉科教室ならびに教室関連の協力を得て、全国サーベイランスを実施した。協力施設を受診した急性中耳炎から386株、慢性中耳炎から543株、急性副鼻腔炎から342株、慢性副鼻腔炎から744株が分離されたが、これらの臨床分離株を対象として各種抗菌薬に対するMICを三菱ビーシーエルにおいて集中的に測定した。なお、患者背景や分離菌の構成については前報<sup>1)</sup>にその詳細を報告した。

MIC測定は、寒天平板希釈法(日本化学療法学会標準法)により測定した。希釈系列は0.025～100 µg/mlの13段階で、試験薬剤は sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), cefactor (CCL), cefpodoxime (CPDX), cefdinir (CFDN), erythromycin (EM), rokitamycin (RKM), roxithromycin (RXM), ciprofloxacin (CPFX), levofloxacin (LVFX) の9薬剤である。また、*Staphylococcus aureus* については oxacillin (MPIP) に対する薬剤感受性を、*Streptococcus pneumoniae* については MPIP, penicillin G (PCG), ampicillin (ABPC) に対する薬剤感受性を、*Haemophilus influenzae* ならびに *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* については ABPC に対する薬剤感受性を追加測定した。

本稿では、第1報で報告した成績からみて、分離頻度が高く、主要分離菌と考えられた *S. aureus*, Coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Peptostreptococcus* spp. の7菌種について報告する。

## 結 果

### 1) *S. aureus* の感受性

LVFX が最も良好で、次いで CPFX, CFDN, EM の順であった。RKM と RXM とはそれより1管高い MIC を示し、SBTPC, CCL, CPDX はさらに2～3管高い MIC を示した。50 µg/ml 以上の高度耐性株の分離頻度を示したものは LVFX, SBTPC, CPFX, CFDN において4.4～10.4% であったのに対し、RKM, CCL, CPDX, RXM, EM においては15% 以上であった (Fig. 1)。MPIP の MIC が6.25 µg/ml 以上を MRSA とすると、分離された *S. aureus* のうち14.7% が MRSA であった (Fig. 2)。

### 2) CNS の感受性

CFDN に最も良好で、次いで EM, LVFX, CPFX の順であった。RKM, RXM, SBTPC はそれより1管高い MIC を示し、CPDX, CCL はさらに1～2管高い MIC を示した。高度耐性菌はマクロライド薬に多く見られた。(Fig. 3)。

### 3) *S. pneumoniae* の薬剤感受性

βラクタム薬およびマクロライド薬は明確な感受性のピークが見られず、高感受性側から耐性側に幅広く分布していた。ニューキノロン薬である LVFX と CPFX の MIC 値は、0.2～3.13 µg/ml の範囲にあり、MIC<sub>50</sub> は各々1.56 µg/ml であった (Fig. 4)。なお、PCG の MIC 値が0.1～0.78 µg/ml の範囲にある株をペニシリン低感受性肺炎球菌 (PISP)、1.56 µg/ml 以上の株をペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) とする判定基準に従うと、分離された *S. pneumoniae* のうち PISP が36.1%、PRSP が14.2% に認められた (Fig. 5)。これを、年齢別に検討すると、

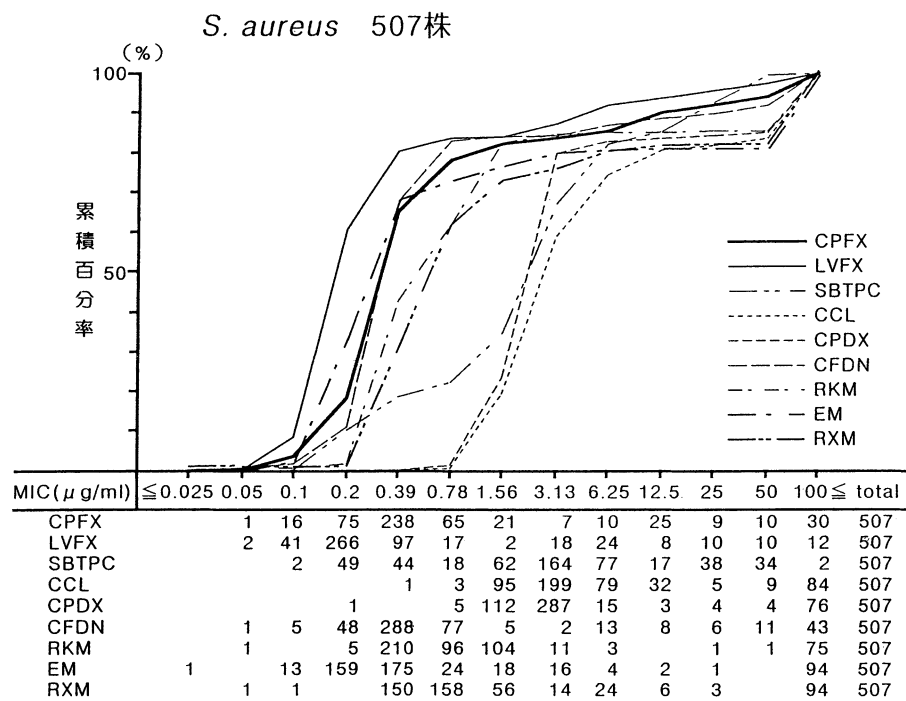


Fig. 1 Antimicrobial susceptibility distributions of *S. aureus* isolated from patients with otitis media and sinusitis

## *S. aureus* のMPIPCに対する感受性

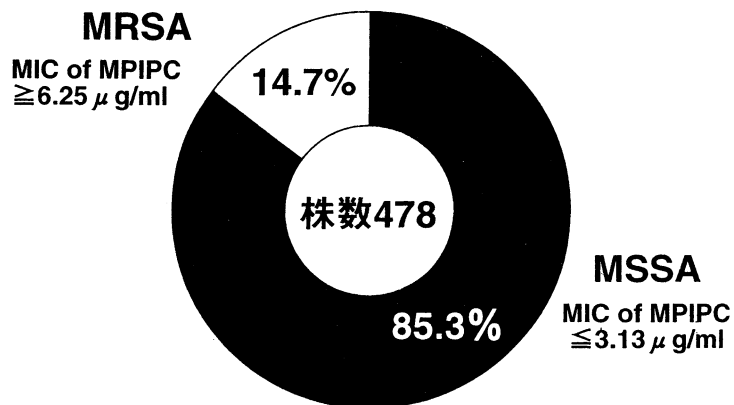


Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* for MPIPC

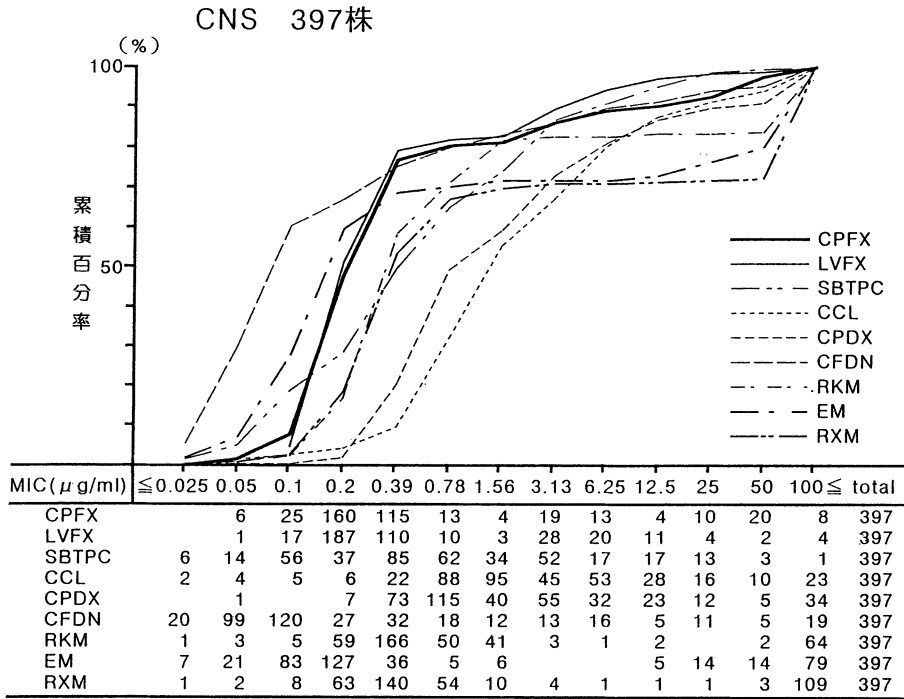


Fig. 3 Antimicrobial susceptibility distributions of CNS isolated from patients with otitis media and sinusitis

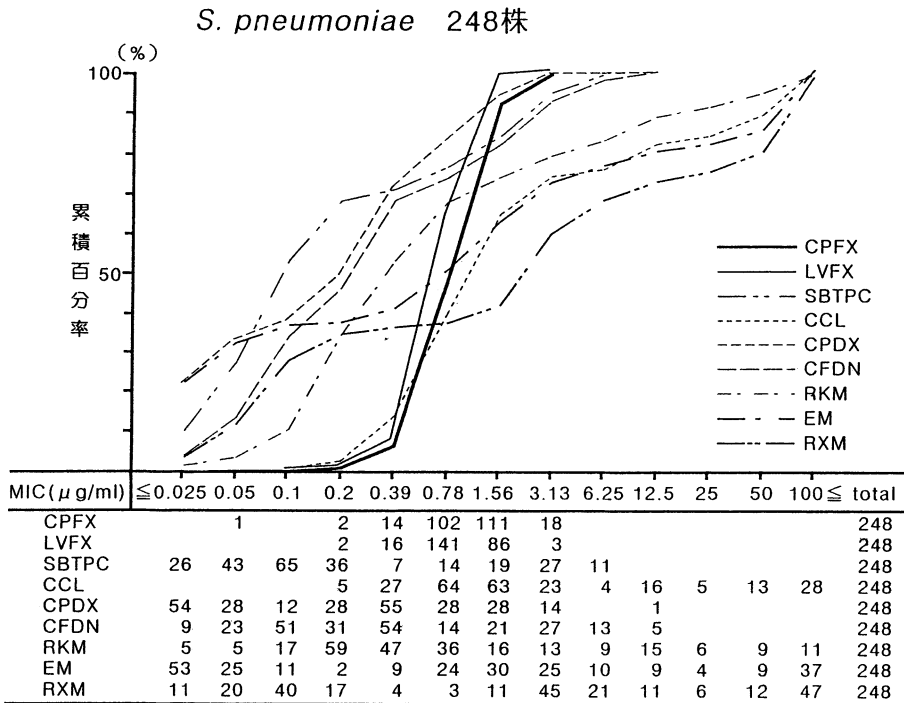


Fig. 4 Antimicrobial susceptibility distributions of *S. pneumoniae* isolated from patients with otitis media and sinusitis

## *S.pneumoniae* のPCGに対する感受性

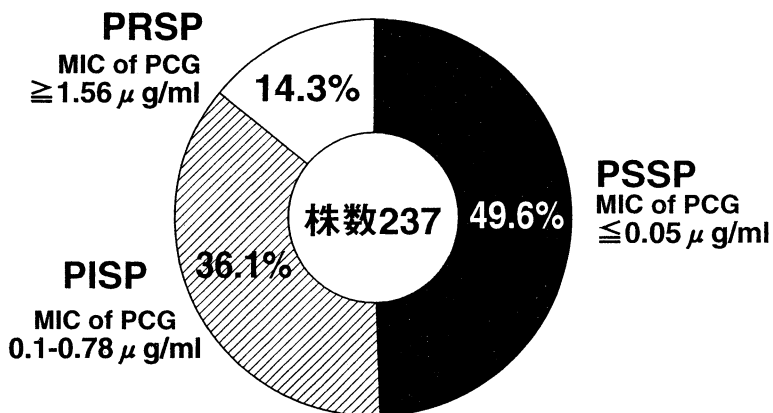


Fig. 5 Susceptibility of *S. pneumoniae* for MIPIC

## *S.pneumoniae* のPCGに対する感受性 -年齢別検討-

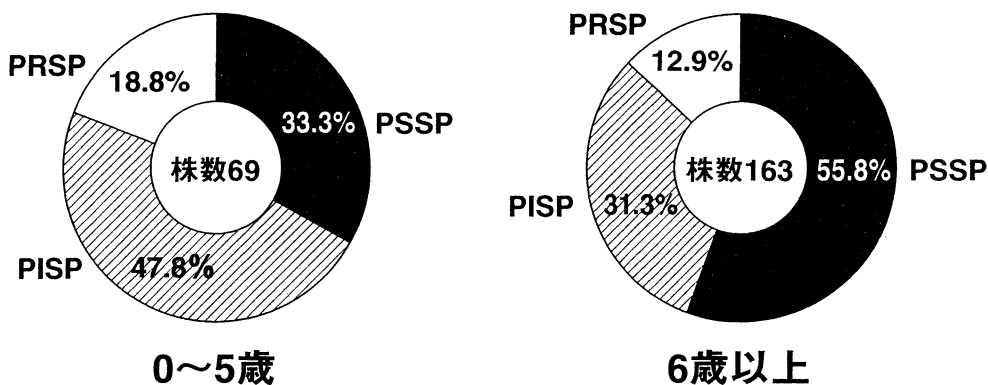


Fig. 6 Susceptibility of *S. pneumoniae* for MIPIC according to ages

5歳以下の乳幼児では、PISPが47.8%、PRSPが18.8%に、6歳以上では、PISPが31.3%、PRSPが12.9%に認められた (Fig. 6).

4) *M. catarrhalis* の試験薬剤に対する感受性

CPFXとLVFXとに最も良好な感受性を示し、MIC<sub>80</sub>は0.1μg/ml、MICのピーク値は0.05μg/mlであった。CCLを除く他の薬剤も全株3.13μg/ml以下のMICであった。CCLのMIC分布には明確なピークが見られず、耐性側にも広く分布していた (Fig. 7)。なお、ABPCのMIC値が1.56μg/ml以上の耐性株は51.5%に認められた (Fig. 8)。

5) *H. influenzae* の薬剤感受性

CPFXとLVFXに最も良好な感受性を示し、MIC<sub>80</sub>とMICのピーク値とは0.025μg/ml以下であった。次いでCPDXが良好で、MIC<sub>80</sub>は0.2μg/ml、ピーク値は0.1μg/mlであった。CFDN、SBTPCはほぼ同等の抗菌力を示し、それぞれのピーク値は0.39、0.7μg/mlであった。

マクロライド薬であるEM、RXMおよびRKM、セフェム系であるCCLのMICはほとんどが3.13μg/ml以上に分布していた (Fig. 9)。なお、ABPCのMIC値が1.56μg/ml以上の株は18.3%に認められた (Fig. 10)。

6) *P. aeruginosa* の感受性

CPFXが最も優れた抗菌力を示し、MIC<sub>80</sub>は0.78μg/mlであった。次いでLVFXが良好で、MIC<sub>80</sub>は3.13μg/mlであった。他の薬剤は100μg/ml以上のMICであった (Fig. 11)。

7) *Peptostreptococcus* spp. の試験薬剤に対する感受性

SBTPC、CFDN、RKMが良好な抗菌力を示し、MIC<sub>80</sub>はそれぞれ0.2、0.2、0.39μg/mlであった。次いでCPDX、EM、LVFXが良好で、MIC<sub>80</sub>は各々0.39μg/mlであった。CPFXとRKMのMIC<sub>80</sub>はそれぞれ0.78、1.56μg/mlであった。CCLのMIC分布には明確なピークが見られず、感受性側から高度耐性側に幅広く分

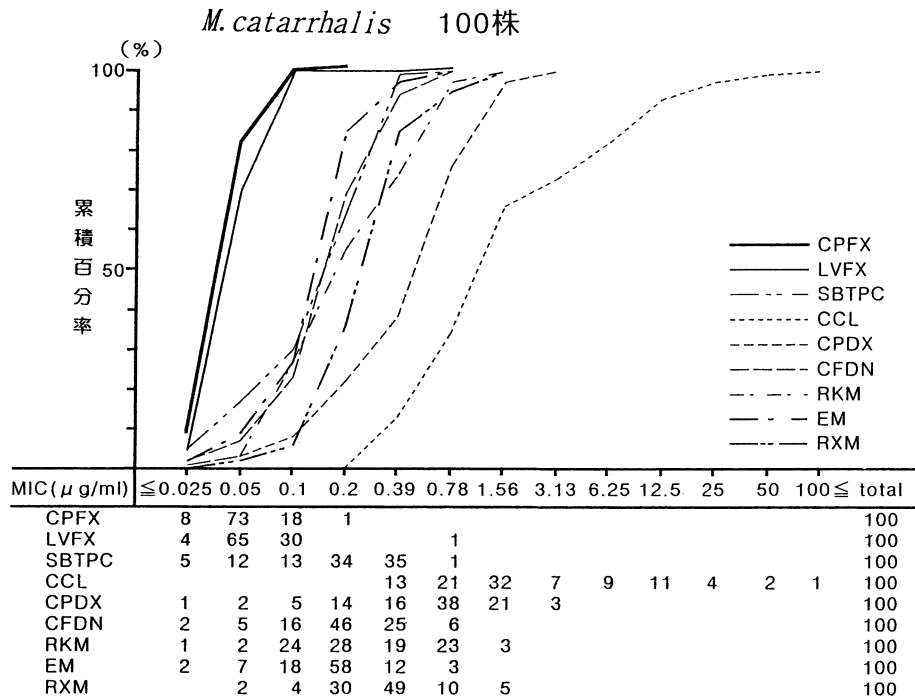


Fig. 7 Antimicrobial susceptibility distributions of *M. catarrhalis* isolated from patients with otitis media and sinusitis



## M.catarrhalis のABPCに対する感受性

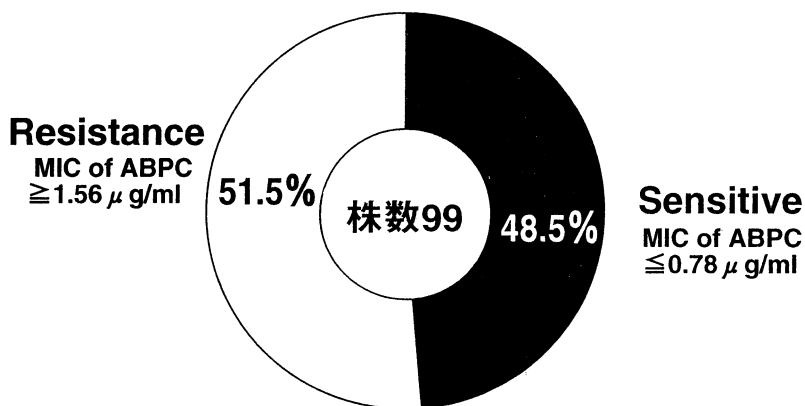


Fig. 8 Susceptibility of *M. catarrhalis* for ABPC

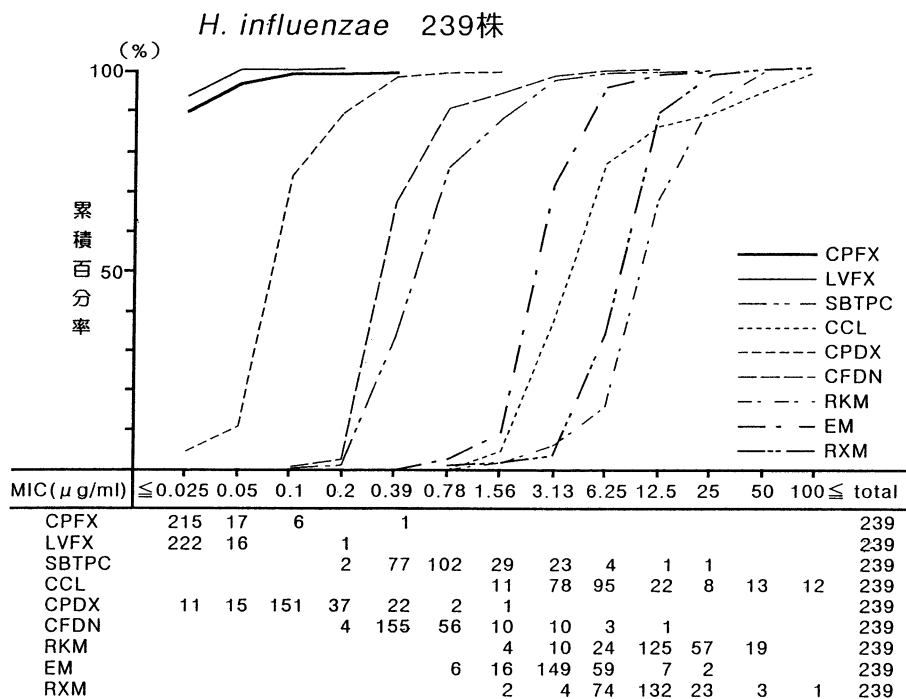


Fig. 9 Antimicrobial susceptibility distributions of *H. influenzae* isolated from patients with otitis media and sinusitis

## *H. influenzae* のABPCに対する感受性

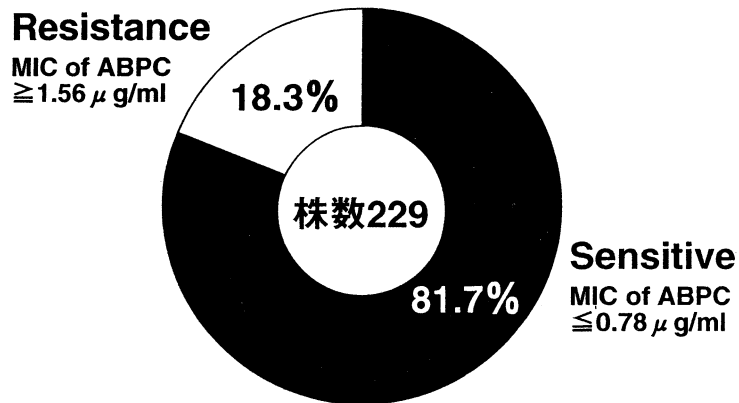


Fig. 10 Susceptibility of *H. influenzae* for ABPC

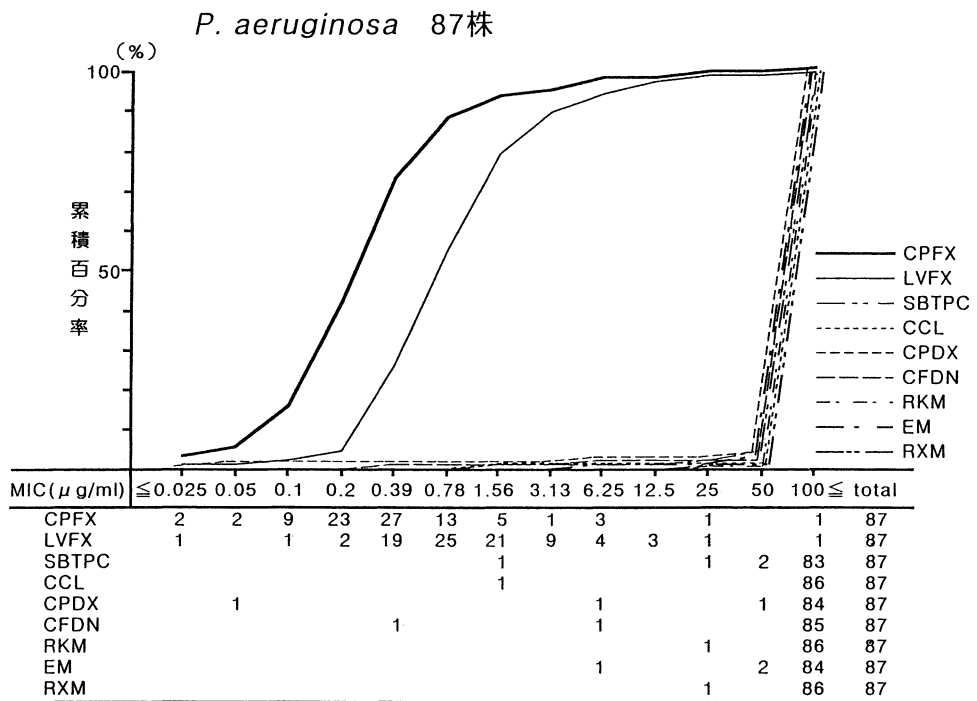


Fig. 11 Antimicrobial susceptibility distributions of *P. aeruginosa* isolated from patients with otitis media and sinusitis

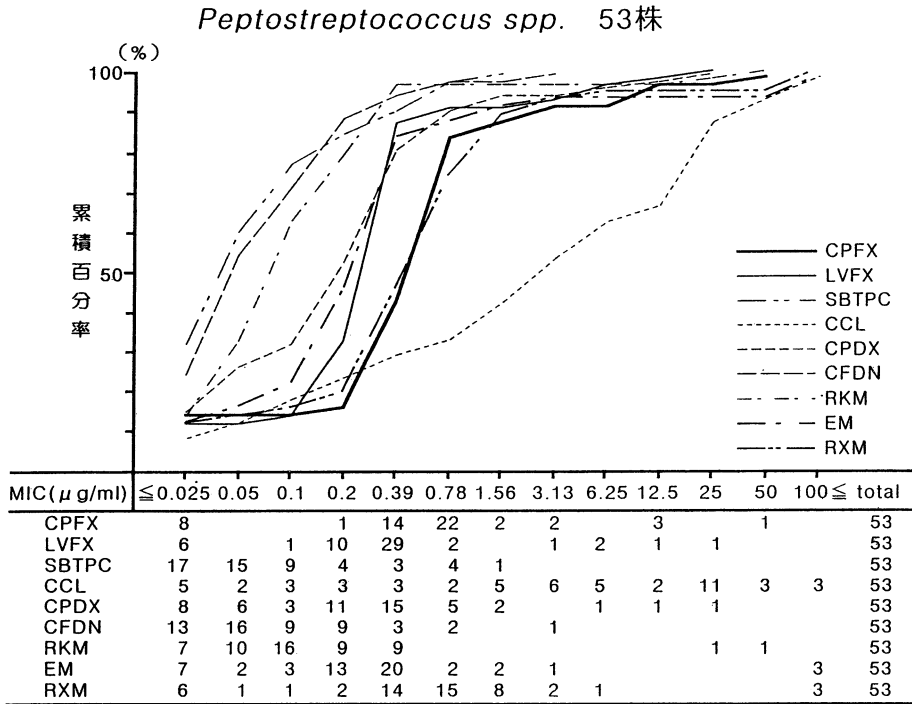


Fig. 12 Antimicrobial susceptibility distributions of *Peptostreptococcus* spp. isolated from patients with otitis media and sinusitis

## 主要分離菌の薬剤感受性累積分布 -中耳炎-

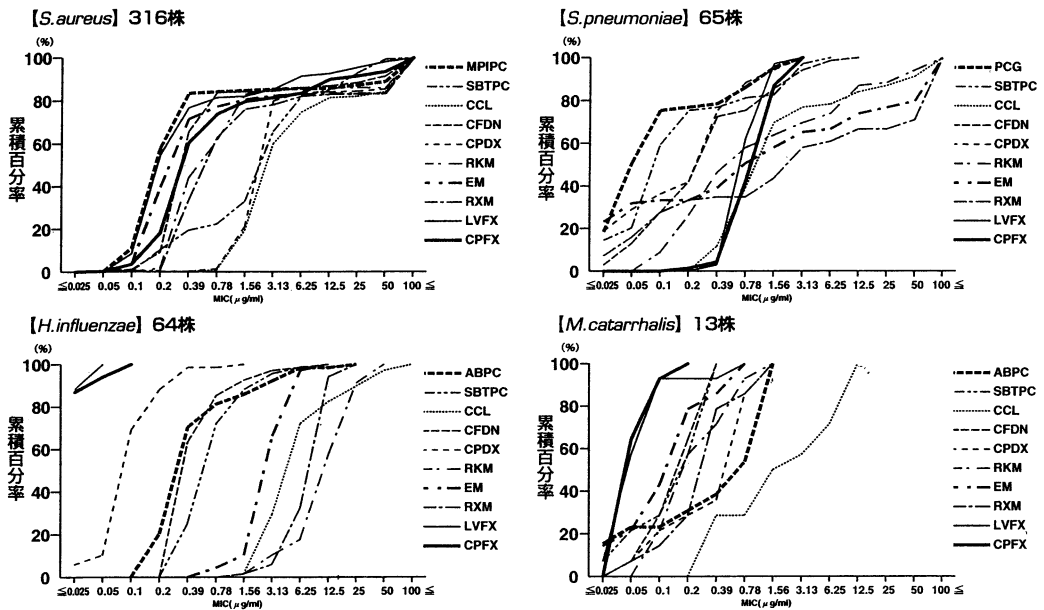


Fig. 13 Antimicrobial susceptibility distributions of major pathogens isolated from patients with otitis media

## 主要分離菌の薬剤感受性累積分布 —副鼻腔炎—

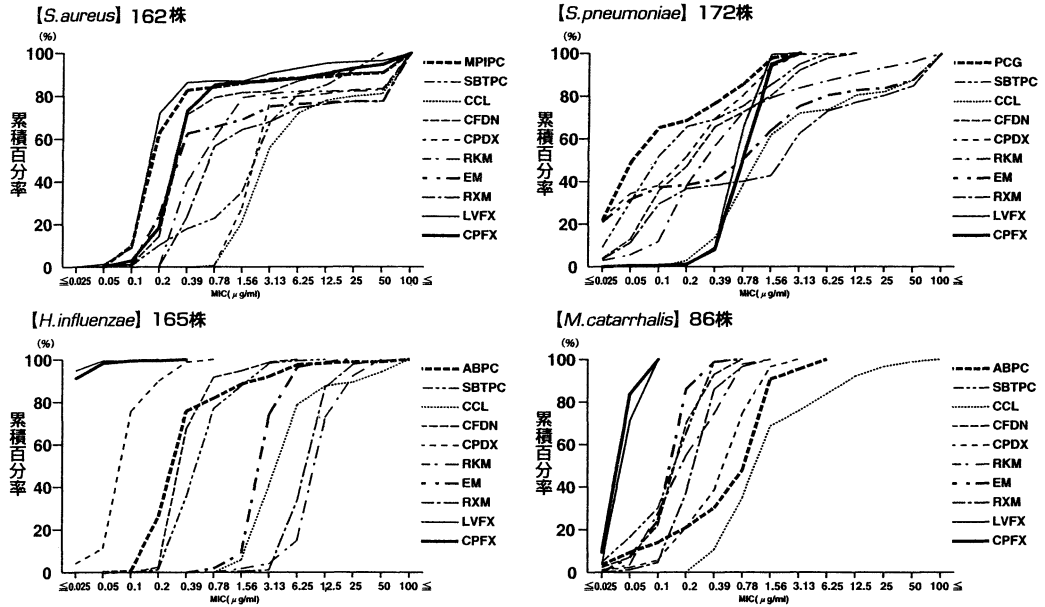


Fig. 14 Antimicrobial susceptibility distributions of major pathogens isolated from patients with sinusitis

## 主要分離菌に対する感受性 —中耳炎—

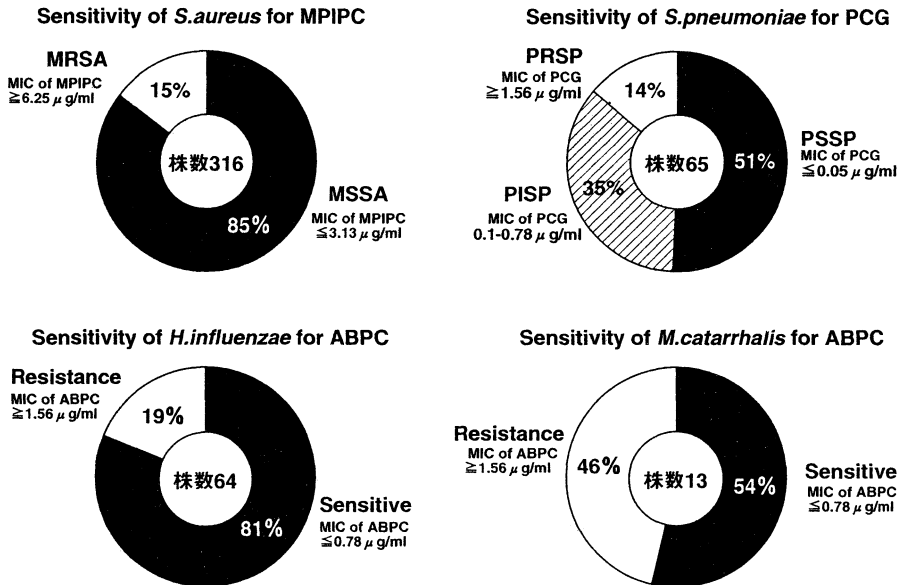


Fig. 15 Susceptibility of major pathogens isolated from patients with otitis media

## 主要分離菌に対する感受性 -副鼻腔炎-

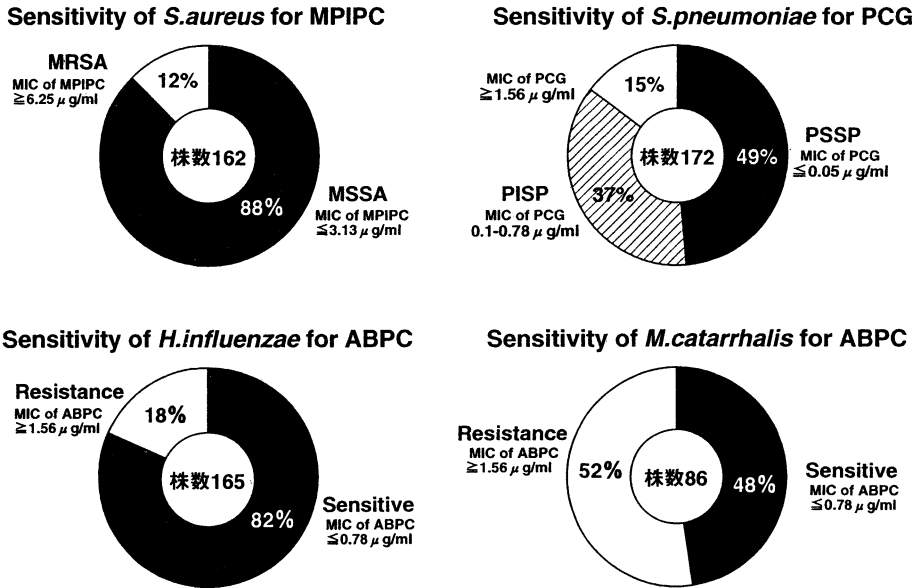


Fig. 16 Susceptibility of major pathogens isolated from patients with sinusitis

布し、その MIC<sub>80</sub> は 25 µg/ml であった (Fig. 12).

### 8) 疾患別薬剤感受性成績

*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* の 4 菌種については、中耳炎および副鼻腔炎の疾患別に薬剤感受性を検討した。中耳炎由来分離株の薬剤感受性累積分布を Fig. 13 に、副鼻腔炎由来分離株の薬剤感受性累積分布を Fig. 14 に示す。いずれの菌種も、疾患別に薬剤感受性の相違は見られなかった。また、MRSA, PISP, PRSP の分離率および *H. influenzae* と *M. catarrhalis* との ABPC に対する耐性頻度 (ABPC の MIC が 1.56 µg/ml 以上) も、疾患別にみてとくに相違は見られなかった (Fig. 15, 16).

### 考 察

外来で取扱う耳鼻咽喉科領域の感染症は、一般に中等症から軽症のものが多く、起炎菌を同定する以前に治療を開始することが多い。した

がって、耳鼻咽喉科領域の基本的な感染症の主な起炎菌を把握することは重要である。そこで我々は、中耳炎および副鼻腔炎における起炎菌の薬剤感受性について、最新のデータを得ることを目的として、『中耳炎・副鼻腔炎臨床分離菌全国サーベイランス』を実施した。本報では、今回得られた薬剤感受性の成績と、過去の報告とを比較して考察を述べたい。

分離された *S. aureus* のうち MRSA の分離頻度は 14.7% であり、疾患別の分離頻度に大差はなかった。田中ら<sup>2)</sup>は、1985 年から 1987 年に分離された中耳炎由来 *S. aureus* の場合、30 ~ 35% が MRSA であったと報告している。今回の検討により、MRSA の分離頻度は減少傾向にあると推察された。その要因としては、院内感染対策の普及や、使用薬剤の制限などが考えられる。しかし、現在ではセフェム薬ならびにニューキノロン薬等による抗菌薬の局所療法も普及しているため、MRSA を含む耐性菌の出

現には、引き続き注意をする必要性がある。

分離された *S. pneumoniae* のうち PISP の分離頻度は 36.1%、PRSP の分離頻度は 14.3% であり、疾患別の分離頻度に大きな差はなかったが、5歳以下では、PISP が 47.8% に、PRSP が 18.8% に分離され、乳幼児からの分離株では予想以上にペニシリンに対する耐性化が進んでいた。従来 *S. pneumoniae* は、ABPC 等のペニシリン系抗菌薬に高感受性であり、現在でも本菌による感染症の第一選択薬となっているが、近年ペニシリン低感受性株や耐性株および EM 耐性肺炎球菌の報告<sup>3,9)</sup>が数多くなされており、しかも治療に難渋する症例が散見されるようになった。杉田<sup>6)</sup>は、1992年に市中診療所での小児急性中耳炎で検出された *S. pneumoniae* のうちの 24.9% が PISP であったと報告し、反復性中耳炎の原因になりやすいことを指摘している。今回の検討では *S. pneumoniae* の半数以上がペニシリンに低感受性であり、特に乳幼児では 66.6% がペニシリン低感受性であったことは、我々の予想を越えるペースで耐性化が進んでいると考えられ、肺炎球菌感染症に対する抗菌薬の選択を慎重に決定しなければならぬ。今後も引き続き PISP、PRSP の分離状況を監視することも必要である。

*M. catarrhalis* の薬剤感受性は、ニューキノロン薬が最も良好であり、次いで CCL を除く他の薬剤が良好であった。本菌の 80~90% が  $\beta$ -lactamase 産生株である<sup>7)</sup> ことから、 $\beta$ -lactamase に不安定な CCL に対する感受性が低下するものと考えられる。そのため、治療においては  $\beta$ -lactamase に安定な薬剤かニューキノロン薬、マクロライド薬を選択する必要がある。

*H. influenzae* についてみると、ABPC に対する MIC 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以上の株が 18.3% に見られた。渡辺ら<sup>8)</sup>は、1989年に分離された呼吸器由来の *H. influenzae* において、ABPC の耐性

頻度は 14.9% であると報告しており、今回の成績は、これとほぼ同程度であった。

*P. aeruginosa* の薬剤感受性は、CPFX の MIC<sub>80</sub> が 0.78  $\mu\text{g/ml}$  と最も良好で、高度耐性株の分離頻度も少なかった。熊沢ら<sup>9)</sup>は、1993年に分離された高齢者尿路由来の *P. aeruginosa* において、ニューキノロン高度耐性株 (MIC が 80  $\mu\text{g/ml}$  以上) の分離頻度は 40~50% であると報告しており、今回の成績と大きな隔りがある。これは、耳鼻咽喉科領域では泌尿器科領域に比しニューキノロン薬の使用頻度が低く、良好な感受性が保たれていると考えられるが、ニューキノロン薬の局所使用も行われていることを考え合わせると今後も注意が必要である。

嫌気性菌である *Peptostreptococcus* spp. の感受性は、 $\beta$ -lactamase 阻害作用を有する SBTPC および CFDN、RKM が良好であった。CCL は感受性側から耐性側に幅広く分布しており、これは、本菌の  $\beta$ -lactamase 産生が原因であると考えられる。

以上、前報の分離菌状況および本報での各種経口抗菌薬に対する薬剤感受性成績は、中耳炎および副鼻腔炎患者に対する Empiric Therapy に当て使用する抗菌薬選択の参考になろう。なお、本サーベイランスで明らかになったペニシリン低感受性肺炎球菌の増加等の耐性菌分離状況については、今後も追跡調査をすることが必要と考えられた。

#### ま と め

中耳炎および副鼻腔炎の分離菌の薬剤感受性について最新のデータを得ることを目的として、全国 23 大学耳鼻咽喉科学教室ならびに教室関連施設の協力の下に、『中耳炎・副鼻腔炎臨床分離菌全国サーベイランス』を実施し、以下の結果を得た。

分離された *S. aureus* のうち MRSA の分離頻度は 14.7% であり、院内感染対策の普及や、使用薬剤の制限などによって分離率が減少したと考えられる。

CNSの薬剤感受性はCFDNが最も良好で、次いでEM, LVFX, CPMXの順であった。

分離された*S. pneumoniae*のうちPISPの分離頻度は36.1%, PRSPの分離頻度は14.3%であり、特に5歳以下の症例ではPISPが47.8%, PRSPが18.8%であった。

*M. catarrhalis*の薬剤感受性は、ニューキノロン薬が最も良好であり、次いでCCLを除く他の薬剤が良好であった。

*H. influenzae*の薬剤感受性は、ニューキノロン薬が最も良好であり、次いで新経口セフェム薬、 $\beta$ -lactamase阻害作用を有するSBTPCの順であった。

*P. aeruginosa*の薬剤感受性は、CPMXのMIC<sub>80</sub>が0.78  $\mu$ g/mlと最も良好で、高度耐性株の分離頻度も少なかった。

嫌気性菌である*Peptostreptococcus* spp.の薬剤感受性は、 $\beta$ -lactamase阻害作用を有するSBTPCのほか、CFDN, RKMが良好であった。

以上より、今回のサーベイランス成績は、中耳炎および副鼻腔炎患者に対してEmpiric Therapyをする上で、投与する抗菌薬選択の参考にすべきものと考えられる。

謝辞 稿を終えるにあたり、本サーベイランスに検体をご提供戴きました全国23大学耳鼻咽喉科学教室ならびに関連施設の諸先生、後援戴いたバイエル薬品(株)、エーザイ(株)および森下ルセル(株)に深謝致します。

#### 参考文献

- 1) 馬場駿吉ほか：中耳炎・副鼻腔炎臨床分離菌全国サーベイランス第1報—中耳炎・副鼻腔炎からの分離菌頻度—, 日耳鼻感染誌, 14 : 70-83 (1996)
- 2) 田中久夫ほか：当科慢性中耳炎より検出される*S. aureus*の薬剤耐性, 日耳鼻感染誌, 7 : 46-50 (1989)
- 3) Allen, K. D.: Penicillin-resistant pneumococci, J. Hosp. Infect., 17:3-13 (1991)
- 4) Klugman, K, P.: Pneumococcal resistance to antibiotics, Clin. Microbiol. Rev., 3:171-196 (1990)
- 5) 出口浩一：小児気道系感染症由来PCG-insensitive *S. pneumoniae*の経年的推移, 感染症, 66 : 1152 (1992)
- 6) 杉田麟也：肺炎球菌の耳鼻咽喉科領域感染症, 化学療法の領域, 10 : 667-681 (1994)
- 7) 小林武弘ほか：特集「ブランハメラ・カタラーリス」, 化学療法の領域, 7 : 719-725 (1991)
- 8) 渡辺彰ほか：一次医療における呼吸器感染症の研究(IV) —個人開業医21機関において分離された呼吸器由来病原細菌1,448株の薬剤感受性—, 感染症誌, 64 : 1220-1231 (1990)
- 9) 熊沢浄一ほか：高齢者尿路感染症の起炎菌に関する全国調査第2報：経口抗菌薬に対する起炎菌の感受性について, 感染症誌, 69 : 797-810 (1995)

(連絡先：馬場駿吉

〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室)