

当院における PISP (penicillin insensitive Streptococcus pneumonia) の臨床的意義と問題点 および薬剤感受性

田 中 久 夫

厚生連長岡中央病院耳鼻咽喉科

Clinical significance and problematical points of the penicillin insensitive streptococcus pneumonia in our hospital, and its drug-sensitivity

Hisao TANAKA

Department of Otorhinolaryngology, Koseiren Nagaoka Central Hospital

Although it has been considered that penicillin insensitive Streptococcus pneumonia (PISP) is an important factor as etiological bacteria inducing acute repeating infection or healing-delay by administration of antibiotics in the infantile otorhinolaryngological field, its clinical research has been hardly advanced because establishment of the detection methods of Streptococcus pneumonia and its sensitivity measurement is difficult in general institutes.

Streptococcus pneumonia which were detected in our hospital in 1994 were 433 out of 18,737 strains (2.3%).

The number of detected strains of Streptococcus pneumonia was increased by modification of the culture media or incubation methods during past 4 years. The detected rate of PISP has been markedly elevated by introduction of the measurement device of MIC (Baxter Ltd.) which was modified concentration-disc method.

The detected rate of Streptococcus pneumonia at only exacerbation of the acute or chronic infantile otorhinolaryngology disease was 32.3% (about 14 times), especially, detected rate of PISP in repeating and healing-delay cases was about 2 times.

When MICS of each oral cepheems were mainly compared, CDTR-PI showed strongest antibacterial power against 30 strains of PISP.

諸 言

PISP [penicillin G insensitive Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*)] は、小児耳鼻咽喉科領域の急性反復性感染や抗生物質投与

での治癒遷延化を引き起こす起炎菌として重要と考えられる^{1,2)}にもかかわらず、臨床研究はそれほど進んでいない。研究成功には、種々の条件が必要であり、一般施設ではそれらの基準を

クリアーするのがなかなか難しい。

肺炎球菌の検出方法、PISP を見つけ出す工夫、PISP 感染症の統計的考察、MIC から見た治療方法の検討など順次報告する。

1. PISP の定義

PISP とは、penicillin G insensitive *S. pneumoniae* の略で日本語ではペニシリン低感受性肺炎球菌となり、抗菌剤治療に抵抗する高度耐性の細菌ではない。一方感受性菌は、PSSP (penicillin G susceptible *S. pneumoniae*) 耐性菌は PRSP (penicillin G resistant *S. pneumoniae*) と略記される。

当院では、MIC 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を基準とした NCCLS 法を使用しており、日本で一般的な 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を基準としたものとは少々異なるが、penicillin G の MIC にて、

PSSP	0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下
PISP	0.12 ~ 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$
PRSP	2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上

と取り決めた。

2. PISP 感染症研究の問題点

PISP の感染症は、ある程度感染症に興味のある耳鼻咽喉科医なら重要であると認知されているが一般臨床施設での追試研究が少ない。これは、この研究を成功させるにはいくつかの要件が必要だからである。

著者は、クリアーしなければならない必要最小限の要件を 4 つ示した (Table 1)。

Table 1 PISP 研究の 4 つのハードル

- ①肺炎球菌の検出率の上昇
- ②PISP を見つけ出す方法の工夫
- ③臨床的意義の統計的考察
→症例報告的なものを越えて
- ④薬剤選択、投与期間などの
治療方法の確立

① 肺炎球菌の検出率の上昇

肺炎球菌の検出率を上昇させるには、第一にできるだけ雑菌が混じりにくい方法で検体を採取することである。中耳炎の場合は、外耳道常在菌の影響を避けるには極力鼓膜切開で吸引採取が望まれる。

第二に検体採取より培養開始までの時間を短縮することで、肺炎球菌では検出率を上昇させるには重要な要素である。一方黄色ブドウ球菌では時間を要しても検出率の低下は少ないと言われている。

第三に培地や培養方法の工夫である。Table 2 に当院での培地・培養方法と肺炎球菌の検出株数の変化を示した。91年度 150 株であったものが、培地と検出方法の改善とともに検出株数が上昇し 94年度は 433 株と約 3 倍となった。このことは逆に考えれば 2/3 の肺炎球菌を見落としていたとも考えられる。

第四に細菌検査員の技術の向上である。肺炎球菌の検出率は、その施設の細菌検査室のレベルを示すとも言われており、これも重要な要素である。

Table 2 肺炎球菌株数 培地と培養方法

① 1991年度 150株 血液寒天培地 (極東)
② 92年度 278株 TSA NO ₂ 血液寒天培地 (極東)
③ 93年度 367株 TSA NO ₂ 血液寒天培地 (極東)
94年度 433株 とコロンビアCNA血液寒天培地 (日本ベクトン) を適宜使用し CO ₂ フラン器導入し炭酸ガス培養

② 肺炎球菌より PISP を見つけ出す工夫
PISP を選別するには、その施設で薬剤感受性試験を MIC 法を採用していればたやすい。Table 3 にて当院での肺炎球菌の薬剤感受性試験の方法の変化と感受性試験の結果を示した。93年度より MIC 法を採用して PISP の選別が容易となった。全病院の肺炎球菌の約 20% は PISP と PRSP である。ディスク法を用い通常

Table 3 薬剤感受性試験の方法とPISP検出率

1991年度 (ディスク法) 昭和一濃度マニアル改正前	PCG, ABPCとも 3+ 100%
1992年度 (ディスク法) 昭和一濃度マニアル改正後	ABPC 2+ 7% 3+ 93%
1993年度 (MIC法) バクスター-W/A	PRSP 3% PISP 16% PSSP 81%
1994年度 (MIC法) バクスター-W/A	PRSP 2% PISP 19% PSSP 79%

の方法で判定すると選別は難しい。なお後述するが、耳鼻咽喉科領域の限定した疾患のPISPの割合はさらに高い。

ディスク法を採用をしている施設にても出口ら³⁾は工夫をすればPISPの選別化が可能と述べているが、MIC法と比較して煩雑である。

③ PISP感染症の臨床的意義と統計的考察

これまでの、耳鼻咽喉科で言われていたPISP感染症の概念は、以下のようである。

- ・急性中耳炎などの急性耳鼻咽喉科感染症の起炎菌として重要である。
- ・反復性感染を起こしやすく抗生物質によく反応するが、ときに抵抗性を示すものもある。
- ・低年齢者に多い。
- ・最近増加の傾向がある。

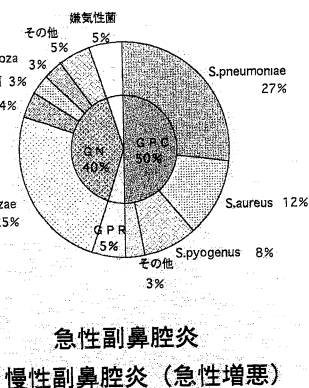
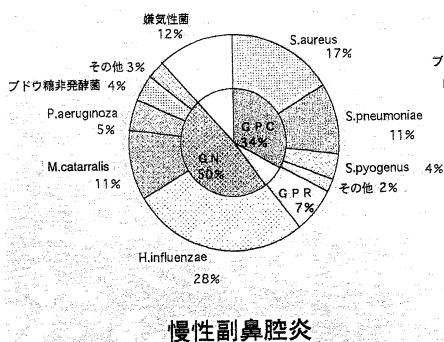
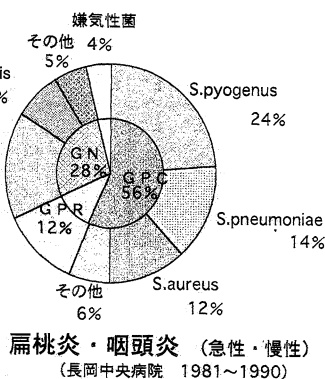
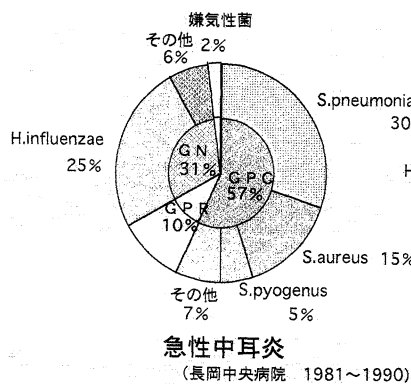


Fig. 1 代表的耳鼻咽喉科疾患と検出菌

Fig. 1に示したものは、81年～90年までの10年間の耳鼻咽喉科感染症での検出菌を示した。急性中耳炎や急性副鼻腔炎・慢性副鼻腔炎（急性増悪）では肺炎球菌の検出率が高く、PISP感染症もしたがってこれらの疾患で問題となることが多い。

94年度当院の総細菌検出数は18,737株で肺炎球菌は433株2.3%であった。耳鼻咽喉科の小児の急性・慢性急性増悪症例に限定すると検出825株中266株32.3%と、約14倍の検出率となる。

また肺炎球菌中のPISP+PRSPの占める割合は、94年度は全体では21%であるが耳鼻咽喉科領域で小児の急性・慢性急性増悪症例に限定すると33%、さらにそのうち反復型や抗生物質反応低下型では66%と、全体症例の約3倍、上記の症例の約2倍の検出率となる。したがって耳鼻咽喉科領域でPISP感染症が高率に問題となる疾患は限定される。

④ 治療方法の確立(薬剤の選択と投与方法)

これまでPISP感染症の治療概念は一般的に、SBT/ABPCなどのPISPに比較的抗菌力のある抗生物質を、通常量よりやや多めに長期間使用する方法であった。しかし、下痢などの副作用が多く実際の臨床では利用しにくい方法で、またその方法も本当に有用性が高い方法かは臨床的な追試は成されていなかった。実際の治療に際しては、PISPに対して強い抗菌力を持ち、下痢も比較的少ない抗生物質が望まれるが、詳しくは後述のPISPの薬剤感受性の項目で記載する。

3. 抗生物質投与から見たPISP感染症の反復性

過去1年間に急性・慢性急性増悪疾患にてセフェム系やペニシリン系抗生物質を投与された回数では、Table 4で示したように1%の危険率で有意にPISPを検出した症例がPSSP症例より多く、PISP症例は明らかに反復感染起こしやすい傾向が認められた。

Table 4 急性や慢性の急性増悪にて1年間に抗生物質を投与された回数

P I S P (23Case)	4.37±2.36
P S S P (42Case)	2.34±1.65
(p<0.01)	

Table 5 症例 1 3歳 女 (反復型)

最近2カ月の間に、合計5回急性中耳炎を反復し近医耳鼻咽喉科にて治療していた。	CDTR-PI	0.125
その都度抗生物質の内服と点耳にて治療したが、投薬を中止すると期を置かず中耳炎が増悪するため来院した。	PCG	0.5
耳漏培養を施行したところ肺炎球菌を検出し感受性は右記のようであった。	CFTM-PI	0.25
CDTR-PI (メイアクト) を、12 mg/kg (通常 9mg/kg) 2週間投与しその後3カ月間再発をみていない。	CPDX-PR	2
	CFDN	2
	CCL	>4
	OFLX	1

Table 6 症例 2 2歳 男 (治療反応低下型)

急性上気道炎の診断で近医小児科にて投薬(CCL)を受けていたが、耳痛あり他の近医耳鼻咽喉科にて急性中耳炎のため鼓膜切開を行った。	CDTR-PI	0.25
それ以後も発熱と耳漏が停止せず当院小児科に紹介され入院となった。CTX投与するも解熱せずCRPも低下しないため当科復券となった。	PCG	1
耳漏培養により肺炎球菌を検出し右記の感受性のためFMOX (30mg/kg) とその後のCDTR-PI (9mg/kg) 投与にて経過良好にて退院する。	CFTM-PI	0.5
	CPDX-PR	2
	CFDN	4
	CCL	>4
	OFLX	2
	CTX	>4
	FMOX	0.25

4. 問題となるPISP感染症例

PISP感染症が実際臨床的に問題となる症例は、当科では大多数の約90%が反復感染を起こす反復型をとる。残りの10%程度が抗生物質に抵抗性を示す治療反応低下型である。それぞれの代表的症例をTable 5に反復型、Table

6 に治療反応低下型を示した。上述したように現在は反復型がほとんどであるが、肺炎球菌は耐性の進行がもっとも速く⁴将来的には治療反

応低下型が主流となる可能性が高い。

5. 当院の PISP の薬剤感受性

Fig. 2 と Fig. 3 に平成6年11月～平成7年

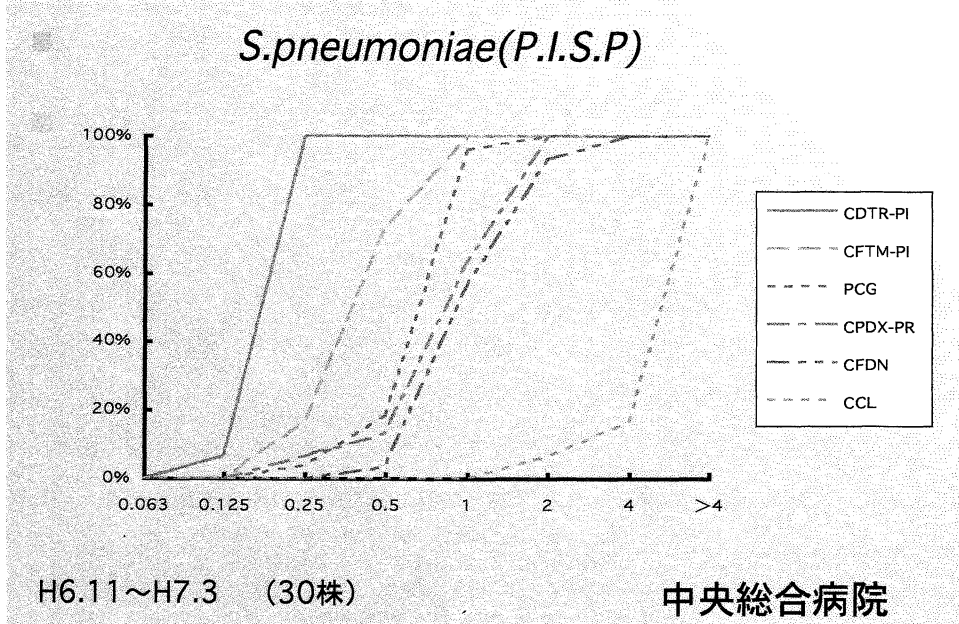


Fig. 2 セフェム系抗生物質の PISP の薬剤感受性

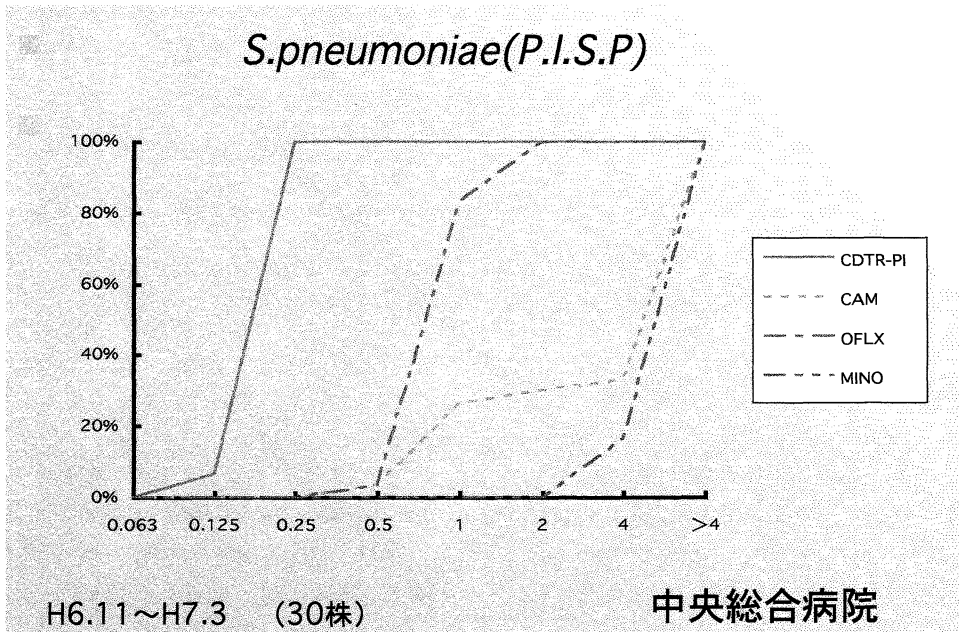


Fig. 3 その他の抗菌剤の PISP の薬剤感受性

3月まで当院で検出されたPISP 30株の薬剤感受性を示した。Fig. 2は経口セフェム系抗生物質の比較である。CDTR-PIはもっとも感受性が良好で、ついでCFTM-PI, CPDX-PR, CFDNの順となりCCLは感受性が低下している。Fig. 3のそれ以外の抗生物質の感受性は、前図にて示したCDTR-PIより、マクロライド系抗菌剤のCAM, 新キノロン系抗菌剤のOFLX, テトラサイクリン系抗生物質のMINOともに劣っている。PISP感染症の治療方法は確立されていないがCDTR-PIは試したい薬剤と考えられる。

結 語

耳鼻咽喉科領域のPISP感染症における諸問題を述べ私見を加えた。今後検討をさらに進めるべき事柄も多い。

参 考 文 献

- 1) 杉田麟也他, 急性中耳炎の起炎菌: 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 12: 79-84, 1994.
- 2) 杉田麟也他, 急性化膿性中耳炎の薬剤選択: 日耳鼻 82: 1381-1389, 1979.
- 3) 出口浩一, 臨床微生物学的検査: 232-234, 1995.
- 4) 出口浩一他, 小児由来 β ラクタム剤耐性 *S. pneumoniae* に関する検討: 感染症 66: 1152-1156, 1992.

(連絡先: 田中久夫
〒940 長岡市福住2-1-5
厚生連長岡中央病院耳鼻咽喉科)