

## 小児副鼻腔での PC 低感受性肺炎球菌の検出状況と 治療上の問題点

杉 田 麟 也

千葉市

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター研究部

藤 卷

豊 原 田 品 子

市川市

清 水 浩 二

江戸川区

木 村 繁

足立区

渡 辺 洋

清瀬市

小 松 信 行 岡 野 和 洋

浦安市

内 藤 雅 夫 野 村 隆 彦

名古屋市

田 中 幹 夫

三島市

吉 田 悌 友

越谷市

田 中 久 夫

厚生連長岡中央

若 井 直 一 中 村 はるひ

名鉄病院

### **The Status of Isolation of Penicillin-Insensitve Pneumococci in Pediatric Sinusitis, and Therapeutic Issues Involved**

Rinya SUGITA

Sugita ENT Clinic : Chiba

Koich DEGUCHI

Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

Yutaka FUJIMAKI, Shinako HARADA

Ichikawa

Shigeru KIMURA

Adachi

Hiroshi WATANABE

Kiyose

Koji SHIMIZU

Edogawa

Nobuyuki KOMATSU, Kazuhiro OKANO

Urayasu

Masao NAITO, Takahiko NOMURA

Nagoya

Mikio TANAKA

Mishima

Yasutomo YOSHIDA

Koshigaya

Hisao TANAKA

Kohseiren Nagoya Central Hospital : Nagaoka

Naoichi IWAI, Haruhi NAKAMURA

Meitetsu Hospital : Nagoya

Objective : The efficacy of a new oral cephalosporin derivative, cefditoren pivoxil (CDTR-PI), in the treatment of pediatric sinusitis induced by penicillin-insensitive pneumococci was studied chiefly in patients encountered at practitioner's offices.

Results : The specimens from 343 patients were cultured ; and 595 strains were isolated and identified. The frequent isolates were *S. pneumoniae* accounting for 33.1%. *H. influenzae* accounting for 32.1%, *M(B)catarrhalis* accounting for 17.6%, and *S. pyogenes* accounting for 3.7% of all the isolates. Penicillin G-insensitive strains of *S. pneumoniae* (PISP) accounted for 16.1% of all the isolates, and for 49.8% of the isolates of *S. pneumoniae* ; and isolated from 28.6% of the 343 patients.

The isolation of PISP was frequent from children of ages 4 and under—especially, from those below age 2. Of the isolates of *S. pneumoniae*, the biotype frequency of PSSP was in sequence of type I > type II > type III, while that of PISP was in sequence of type I < type II, with none of type III.

Oral doses of 3 and 5mg/kg of CDTR-PI were clinically effective in high percentages, 85.1% and 89.5%, of treated patients.

Bacteriologically, an eradication rate of 89.4% was achieved with 3mg/kg, and 93.5% with 5mg/kg of CDTR-PI.

CDTR-PI at 3mg/kg orally was clinically effective in 80.8% of patients with PISP infection, 80.0% of those with PSSP infection, 81.1% of those with *H. influenzae* infection, and 78.3% of those with *M.(B)catarrhalis* infection by major causative agent.

CDTR concentrations in nasal discharge were measured by the bioassay using paper

discs of the diameter of 6 mm ; and the relationship of the concentrations to the clinical efficacy of the drug was studied. The concentrations were in the range from 0.49–1.56  $\mu\text{g/ml}$ ; and the treatment was effective both clinically and bacteriologically in many of the patients in whom the concentrations remained above the MICs for 8 hours and more.

Discussion : The frequency of PISP infections is on the rapid increase in practitioner's offices—especially, even an empiric therapy for PISP infections may be considered at the first examination of younger children. CDTR-PI proved effective against the infections in *vivo* as well as in *vitro*. It is necessary, however, to keep its concentrations in nasal discharge above its MICs for 8 hours and more in order to achieve the anticipated response. It is also necessary to orientate the parents so that the patient perfectly complies with its dosage regimen of postprandial ingestion.

## はじめに

1990年前半から、小児および老人の呼吸器系感染症でPC低感受性肺炎球菌(PCG insensitive *Streptococcus pneumoniae*: PISP, MIC 0.1  $\mu\text{g/ml}$ 以上)あるいはPC耐性肺炎球菌(PCG resistant *S. pneumoniae*: PRSP, MIC  $\leq$  2  $\mu\text{g/ml}$ )が問題となっている。著者らは1989年からPISP中耳炎や副鼻腔炎について報告してきた。

このたび、PISPに試験管内抗菌力が秀れているcefditoren pivoxil (CPDR-PI)を小児副鼻腔炎症例に投与してその有用性を検討したので若干の考察を加えて報告する。

## 対象と研究方法

市中診療所を中心とした14施設を受診した12歳以下の小児副鼻腔炎患者を対象とした。

初診時および終診時に中鼻道および上咽頭からそれぞれ鼻汁、上咽頭ぬぐい液を採取し、Trypticase soy broth入りTCSポーターに保存、当日連達便で東京総合臨床検査センター研究部へ郵送し細菌検査を実施した。一部の施設は毎日メッセージャーがセンターへ運搬した。

細菌検査はウサギ血液寒天培地、Trypticase soy broth倍地などを使用、好気性、嫌気性培養を実施、同定キットを使用した。検出した有

意細菌は日本化学療法学会標準法に従いMICを測定した。また、*S. pneumoniae*は生物型分類を実施した。

さらに、CDTR-PI 3mg/kg, 5mg/kg内服時の鼻漏濃度を測定した。中鼻道から吸引採取した鼻漏を6mm径のペーパーディスクに浸みこませ、バイオアッセイ法にてCDTR-PI濃度を測定した。

## 結 果

細菌培養検査は343症例について実施、595株を分類・同定した。主要な検出菌は、*S. pneumoniae* 33.1%, *Haemophilus influenzae* 32.1%, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 17.6%および*Streptococcus pyogenes* 3.7%などであった(Table 1)。

PISPおよびPRSPは全分離株の16.5%, *S. pneumoniae*の49.8%, また343症例中の28.6%から検出した。

*S. pneumoniae*の年齢分布をPSSPとPISPに分類してみると、PSSPは5~6歳以上に、PISPは3~4歳以下、とくに2歳未満の検出率が高かった(Table 2)。

生物型分類ではPSSPはI型が、PISPはII型が多かった。またPSSPはI > II > III型が、PISPはI < II型でIII型は0%であった。

Table 1 Isolation frequency of bacteria from pediatric sinusitis

Pathogen	No. of strains	Rate by strains		Rate by patients	
		No. of strains / Total strains (%)	Total cases	No. of strains / Total cases (%)	Total cases (%)
<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	99	16.6		28.9	
<i>S. pneumoniae</i> (PISP)	98	16.5		28.6	
<i>H. influenzae</i>	191	32.1		55.7	
<i>M.(B.) catarrhalis</i>	105	17.6		30.6	
<i>S. pyogenes</i>	22	3.7		6.4	
<i>S. aureus</i>	42	7.1		12.2	
Others	38	6.4		11.1	
Total	595		343 <sup>a</sup>		

a : Institutions (no. of hospital) : Nagoya(3), Mishima(1), Chiba(1), Urayasu(2), Ichikawa(2), Edogawa(1), Adachi(1), Koshigaya(1), Nagaoka(1) and metropolitan area(1).

Table 2 Isolation and biotype of *S. pneumoniae* from pediatric sinusitis

Age	No. of patients	Biotype of PSSP					Isolation <sup>c</sup> (%)	Biotype of PISP					Isolation <sup>c</sup> (%)
		I	II	III	NT	Total strains		I	II	III	NT	Total strains	
≦2 <sup>a</sup>	20	1	2	0	0	3	15.0	4	6	0	0	10	50.0
3~4	88	17	5	4	0	26	29.5	6	21	0	2	29	33.0
5~6	87	10	12	2	0	24	27.6	4	20	0	0	24	27.6
7~8	29	2	0	2	0	4	13.8	1	3	0	0	4	13.8
≧9 <sup>b</sup>	23	5	0	3	0	8	34.8	0	4	0	0	4	17.4
total	247	35	19	11	0	65	26.3	15	54	0	2	71	28.7

a : The lowest age was 7 months

b : The highest age was 12 years old

c : Total strains / patients

PISP, *H. influenzae*, *M.(B.)catarrhalis* に対する各種抗菌剤の抗菌力を Table 3 に示した。

PISP/PRSP には CDTE は  $\leq 0.025\mu\text{g/ml}$  から  $1.56\mu\text{g/ml}$  の MIC であり MIC 50 は  $0.2\mu\text{g/ml}$ , MIC 90 は  $0.78\mu\text{g/ml}$  であった。ABPC は  $\leq 0.025\mu\text{g/ml}$  から  $6.25\mu\text{g/ml}$  であり MIC 50 は  $0.39\mu\text{g/ml}$ , MIC 90 は  $0.78\mu\text{g/ml}$  であった。

*H. influenzae* には CDTR-PI は MIC 50  $\leq 0.025\mu\text{g/ml}$ , MIC 90 は  $0.05\mu\text{g/ml}$  であった。

*M.(B.)catarrhalis* はほぼ 100% $\beta$ -lactamase を産生する。CDTR の MIC 50 は  $0.39\mu\text{g/ml}$ , MIC 90 は  $3.13\mu\text{g/ml}$  で、ABPC は MIC 50 が  $3.13\mu\text{g/ml}$ , MIC 90 は  $25\mu\text{g/ml}$  であった。

CDTR-PI 3mg/kg, 5mg/kg 内服時の鼻漏濃度は  $0.48\mu\text{g/ml}$  から  $1.56\mu\text{g/ml}$  であった。

主治医判定に基づく臨床効果, 細菌学的効果は Table 4 に示した。著明改善, 改善を有効とする有効率は 3mg/kg, 5mg/kg でそれぞれ 85.1%, 89.5% であった。細菌学的除菌効果は

Table 3 MIC of chinal isolations from pediatric sinusitis

Organism <sup>a</sup> (No. of strains)	Antibiotics	MIC( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) <sup>b</sup>													MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>			
		<0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100		
PCG-sensitive <i>S. pneumoniae</i> (98)	Cefditoren	97	1														$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	
	Cefpodoxime	74	23		1												$\leq 0.025$	0.05	
	Cefdinir	44	30	22	1	1											0.05	0.1	
	Ampicillin	89	9														$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	
PCG-insensitive and	Cefditoren	1	11	28	26	21	8	2									0.2	0.78	
	Cefpodoxime	1			18	25	24	22	5	2							0.78	1.56	
PCG-resistant <i>S. pneumoniae</i> (97)	Cefdinir		1			14	20	32	22	5	3						1.56	3.13	
	Ampicillin	1		17	22	30	21	3	2	1							0.39	0.78	
	Penicillin G			14	30	33	15	4	1									0.39	0.78
<i>H. influenzae</i> (199)	Cefditoren	156	37	6													$\leq 0.025$	0.05	
	Cefpodoxime	94	54	18	27	6											0.05	0.2	
	Cefdinir			1	46	92	36	21	3								0.39	1.56	
	Ampicillin				84	65	15	3		4	4	7	4	5	8		0.39	25	
<i>M. (B.) catarrhalis</i> (122)	Cefditoren	4	11	13	19	25	14	15	17	4							0.39	3.13	
	Cefpodoxime	3	3	5	13	29	20	18	19	9	3						0.78	3.13	
	Cefdinir	1	13	12	31	22	11	20	6	4	2						0.39	1.56	
	Ampicillin	1	1	1	6	13	9	18	19	20	15	8	5	5	1		3.13	25	

a : Isolated from October 1995 to June 1996.  
 b : Agar dilution method of cation adjusted Mueller Hinton agar containing 5% horse blood.

Table 4 Clinical effect of cefditoren pivoxil

Drug	Dose (mg/kg)	Excellent	Good	Fair	Unchanged or poor	Unknown	Clinical efficacy (%) <sup>a</sup> effective/ total cases
Cefditoren pivoxil	3	30	50	8	6	8	80/94 (85.1)
	5	39	46	6	4	5	85/95 (89.5)

a : Excellent + good

3mg/kg 内服時 89.3%, 5mg/kg は 93.5% であった。

中鼻道および上咽頭の細菌の除菌効果を CDTR 3mg/kg, 5mg/kg で比較すると、いずれも CDTR-PI 5mg/kg 内服時の方が除菌効果が高かった。細菌別にみても PISP は中鼻道、上咽頭ともに除菌効果は他菌よりも低く、とくに上咽頭では PISP と PSSP, *H. influenzae*, *M.(B)catarrhalis* と統計学的に有意差を関めた (Table 5)。

### 考 察

1990年代のトピックスの1つとして PCG insensitive *S. pneumoniae* (PISP) または PCG resistant *S. pneumoniae* がある。PISP は PCG の MIC < 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , PRSP < 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$  とされている。

本邦の耳鼻咽喉科医としては、杉田ら<sup>1)</sup> (1989) が生後 10 か月から中耳炎を反復した症例の中耳炎分泌物と上咽頭ぬぐい液の両方から繰り返して血清型 23 型の PISP 又は PRSP

Table 5 Elimination of bacteria from middle nasal cavity and nasopharynx with cefditoren pivoxil each 3 and 5mg/kilogram

Isolation strains	CDTR-PI (3 mg/kg)				CDTR-PI (5 mg/kg)			
	Middle nasal cavity		Upper throat		Middle nasal cavity		Upper throat	
	No. of strains	Bacteriological Efficacy (%) <sup>a</sup>	N. of strains	Bacteriological Efficacy (%)	No. of strains	Bacteriological Efficacy (%)	No. of strains	Bacteriological Efficacy (%)
<i>S. pneumoniae</i> (PISP)	32	71.9	28	39.3	35	85.7	31	51.6
<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	28	89.3	23	65.2	19	94.7	20	85.0
<i>H. influenzae</i>	59	91.5	58	82.8	62	96.8	59	89.8
<i>M.(B). catarrhalis</i>	28	82.1	33	75.8	23	100.0	34	88.2
<i>S. pyogenes</i>	4	100.0	6	83.3	8	100.0	7	100.0
<i>S. aureus</i>	5	80.0	5	80.0	8	100.0	4	100.0
Total	156	85.8 <sup>b</sup>	153	71.1	155	96.2	155	85.8

a : Eradicated + replaced + decreased / No. of strains

b : Mean

を検出した報告が最初である。その後、杉田らは市中診療所のデータをもとに急性中耳炎、小児副鼻腔炎症例からの PISP を報告してきた。

1992年11月から1993年8月までの市中診療所10か所での小児副鼻腔炎での PISP は、全分離株の9.8%、*S. pneumoniae* の33.4%、全症例の16.5%から検出している<sup>2)</sup>。今回は14施設でそれぞれ16.5%、49.8%、28.6%であるのでわずか2~3年の間に PISP は著明に増加している。

PISP の MIC は 0.1 $\mu$ g/ml から >2 $\mu$ g/ml と MRSA のように 50 $\mu$ g/ml, 100 $\mu$ g/ml と高度耐性ではなく、また市中診療所でも検出率が高い点が大きな特徴である。

杉田らは小児急性中耳炎を対象として、MIC は低いのに PISP 感染が臨床問題になる事を指摘している。すなわち、1~2歳の younger child が多い(免疫グロブリンのサブクラスである IgG<sub>2</sub> が低下している症例がある)、短期間に反復しやすいこと、上咽頭に付着した PISP を抗生物質投与後も除菌しにくいことが一因ではないか<sup>3)</sup>、と述べている。

肺炎球菌のⅢ型は成人の急性中耳炎(主にムコース中耳炎)からの検出率が高い事が知られている。共同研究者である出口<sup>4)</sup>は急性中耳

炎の中耳と上咽頭の細菌の一致率の中で生物型Ⅲ型は PISP からは検出されていないと報告している。今回も PSSP からは生物型Ⅲ型は検出されたが PISP からは0%であった。Ⅲ型は厚い莢膜を有し、毒力が強く、かつてはムコース中耳炎の原因菌として恐れられていた。virulence が強い菌に耐性菌が無いことは興味ある事である。

臨床効果、細菌学的効果ともに投与量による dose response はあるものの予想外に高い有効率、除菌効果であった。しかし個々の細菌についてみると PISP は PSSP, *H. influenzae* よりも明らかに除菌効果は劣り、とくに上咽頭では統計学的有意差を持って除菌効果が劣った。

CDTR の耳漏内濃度と臨床効果の関係を MIC, Cmax ( $\mu$ g/ml), above the MIC (hr) の関係からみてみると PISP の above the MIC が8時間以上続く症例は臨床的にも細菌学的にも有効例が多いことがうかがわれた (Table 6)。

従って、小児副鼻腔炎の治療にあたっては above the MIC を8時間以上保つ必要があり、母親に1日3回きちんと CDTR-PI を内服させるように指導することが大切である。

Table 6 Clinical results and cefditoren concentrations in nasal discharge following oral administration of cefditoren pivoxil

Patient initial	After administration (hr)	Conc. of CDTR in nasal discharge ( $\mu\text{g/ml}$ )	Causative organism	Evaluation		Conc. of CDTR			Above the MIC (hr)
				bacteriological	clinical	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	in serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	n-times of MIC	
H. F.	2	1.56	PISP H. influenzae	eradicated	excellent	0.2 $\leq 0.025$	1.8	9 $\geq 72$	8.7
K. S.	3.5	0.54	PISP H. influenzae	eradicated	excellent	0.1 $\leq 0.025$	1	10 40	8.5 >9
S. H.	2	0.78	PISP H. influenzae	eradicated	good	0.1 0.1	1	10 10	9
N. M.	2	0.78	M.(B.) catarrhalis PISP	eradicated	good	0.2 0.1	0.9	5 0.9	7 8.5
R. Y.	4	0.54	M.(B.) catarrhalis PISP	eradicated	good	1.56 0.1	1.1	0.6 11	9
Y. I.	5	0.59	PISP	eradicated	good	0.2	1.7	8.5	8.5
M. F.	3.5	0.6	PISP	decreased	excellent	0.2	1.2	6	7.5
T. O.	4	0.49	H. influenzae PISP	eradicated decreased	excellent	$\leq 0.025$ 0.1	1	48 10	>9 8.5
Y. O.	3	0.78	H. influenzae PISP	eradicated decreased	good	$\leq 0.025$ 0.39	1.2	40 3.1	5.2
M. I.	2.5	0.54	PISP	unknown	good	0.1	0.72	12 7.2	>9 7.8
R. Y.	4	0.54	PISP	unknown	good	0.2	1.1	5.5	7
S. S.	1.5	0.69	PISP	unknown	fair	0.1	0.69	6.9	7.8
K. H.	1.5	1.07	PISP	unknown	fair	0.2	1.07	5.4	7
T. T.	2	0.78	S. pyogenes H. influenzae PISP H. influenzae	eradicated eradicated unknown eradicated	unknown	$\leq 0.025$ $\leq 0.025$ 0.2 $\leq 0.025$	1.07	$\geq 43$ $\geq 43$ 5.4 $\geq 43$	7

ま と め

- 市中診療所を中心に 14 施設で小児副耳腔炎に対する cefditoren pivoxil の有用性を PCG 低感受性肺炎球菌を中心に検討した。
- 主な検出菌は *S. pneumoniae* 33.1%, *H. influenzae* 32.1%, *M.(B)catarrhalis* 17.6% などであった。
- PISP/PRS は全分離株中の 16.5%, *S. pneumoniae* の 49.8%, 全症例中の 28.6% から検出した。3 年前よりも明らかに増加していた。
- S. pneumoniae* の生物型別を検討した。PSSP は I 型が, PISP/PRSP は II 型が多く III 型は 0% であった。
- CDTR-PI 3mg/kg, 5mg/kg 内服時の耳漏濃度は 0.48~1.56 $\mu\text{g/ml}$
- 臨床効果は 3mg/kg 内服時 85.1%, 5mg/kg は 89.5% の有効率であった。

文 献

- 杉田麟也, 深本克彦, 小栗豊子ほか: 1 歳未満の難治性急性中耳炎. 日耳鼻感染症研究会誌, 8 : 58-63, 1990.
- 杉田麟也, 出口浩一, 藤巻 豊ほか: 小児副鼻腔炎に対する Sultamicillin 細粒の臨床効果と細菌学的検討. J.J.A 47 : 1219-1230, 1994.
- 杉田麟也, 出口浩一, 藤巻 豊ほか: 急性中耳炎の原因菌—ペニシリン低感受性肺炎球菌と反復性中耳炎の関係—. 日耳鼻感染症研究会誌, 12 : 79-84, 1994.
- 出口浩一ほか: 上咽頭細菌叢と急性化膿性中耳炎および急性副鼻腔炎における起炎菌との相関. 第 7 回 Bacterial Adherence 研究会, 東京, '93. 7.

連絡先: 杉田麟也  
〒261 千葉市美浜区高洲 3-14-1  
杉田耳鼻咽喉科