

第30回日本耳鼻咽喉科感染症研究会全国サーベイランスで検出した肺炎球菌，インフルエンザ菌，カタラーリス菌のCVA/AMPC，CTRXに対する感受性成績

鈴木賢二，西村忠郎，馬場駿吉，高坂知節，市川銀一郎，石塚洋一，夜陣紘治，大山勝
日本耳鼻咽喉科感染症研究会

Susceptibility Tests of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* against CVA/AMPC and CTRX

Kenji SUZUKI, Tadao NISIMURA, Shunkichi BABA, Tomonori TAKASAKA, Ginichiro ICHIKAWA, Yoichi ISHIZUKA, Koji YAJIN and Masaru OHYAMA
Japan Society for Infectious Diseases in Otolaryngology

The Centers for Disease Control and Prevention in The United States of America (CDC) recommends the use of CVA/AMPC, CTRX, CLDM, and CXM/AX for the prevention of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*, which are the most important causative organisms in the field of otolaryngology. The Japan Society for Infectious Diseases in Otolaryngology performed the 2nd National Survey trends in bacterial isolates and bacterial sensitivity in otolaryngological infections with the cooperation of the otolaryngological departments at 80 universities and their affiliated hospitals and practitioners in Japan.

In this study, we investigated the minimal inhibitory concentrations (MICs) and the efficacies of CVA/AMPC and CTRX against *S. pneumoniae* 229 strains, *H. influenzae* 281 strains and *M. catarrhalis* 100 strains isolated in the 2nd National Survey and found that the MIC₉₀ of CVA/AMPC and CTRX against *S. pneumoniae* were 1 μ g/ml, respectively; the MIC₉₀ of CVA/AMPC and CTRX against *H. influenzae* were 2 μ g/ml and $\leq 0.06 \mu$ g/ml, respectively; and the MIC₉₀ of CVA/AMPC and CTRX against *M. catarrhalis* were 0.25 μ g/ml and 1 μ g/ml, respectively. In conclusion we confirmed the usefulness of CVA/AMPC and CTRX against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* in Japan.

はじめに

耳鼻咽喉科領域における急性の細菌感染症の肺炎菌として最も重要な菌は，肺炎球菌，インフルエンザ菌，カタラーリス菌であるが，近年それらの薬剤耐性化が大きな問題となっており，

肺炎球菌では，Penicillin intermediate resistant *Streptococcus pneumoniae* (PISP)，Penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP)が，インフルエンザ菌では β -lactamase negative ampicillin resistant *Haemophilus influenzae*

(BLNAR)が急激に増加し危惧されている¹⁾。米国疾病管理センター (CDC:Centers for Disease Control and Prevention) は急性中耳炎の治療に際し, amoxicillin (AMPC), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), cefuroxime axetil (CXM-AX), ceftriaxone (CTRX) 等の使用を推奨している²⁾。本研究会では, 昨年全国の80大学耳鼻咽喉科学教室およびその関連施設の協力により第2回全国サーベイランスを施行し, その詳細を第30回研究会で報告³⁾し, 今回さらに主要菌に対するCVA/AMPC, CTRXのminimal inhibitory concentration (MIC)を測定し, それらの有用性を検討した。

対象と方法

第2回全国サーベイランスで検出した肺炎球菌228株, インフルエンザ菌281株, カタラーリス菌100株それぞれに対するCVA/AMPC, CTRXのMICにつき検討した。CVA/AMPC, CTRXのMIC測定は(株)三菱化学ビーシーエルに依頼した。

成績

Fig.1に肺炎球菌228株に対するCVA/AMPC, CTRXのMIC分布を示した。CVA/AMPCのMIC rangeは $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ から $2 \mu\text{g/ml}$ で, MIC50およびMIC90はそれぞれ $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ および $1 \mu\text{g/ml}$ であり, CTRXのMIC rangeは $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ から

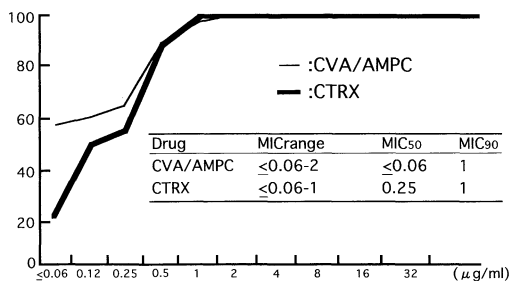


Fig. 1 MIC distribution of CVA/AMPC, CTRX against *S. pneumoniae* 288 strains

$\mu\text{g/ml}$ で, MIC50およびMIC90はそれぞれ $0.25 \mu\text{g/ml}$ および $1 \mu\text{g/ml}$ であった。

Fig.2にインフルエンザ菌281株に対するCVA/AMPC, CTRXのMIC分布を示した。CVA/AMPCのMIC rangeは $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ から $8 \mu\text{g/ml}$ で, MIC50およびMIC90はそれぞれ $0.5 \mu\text{g/ml}$ および $2 \mu\text{g/ml}$ であり, CTRXのMIC rangeは $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ から $0.25 \mu\text{g/ml}$ で, MIC50およびMIC90はいずれも $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ であった。

Fig.3にカタラーリス菌100株に対するCVA/AMPC, CTRXのMIC分布を示した。CVA/AMPCのMIC rangeは $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ から $0.25 \mu\text{g/ml}$ で, MIC50およびMIC90はそれぞれ $0.125 \mu\text{g/ml}$ および $0.25 \mu\text{g/ml}$ であり, CTRXのMIC rangeは $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ から $1 \mu\text{g/ml}$ で, MIC50およびMIC90はそれぞれ $0.5 \mu\text{g/ml}$ および $1 \mu\text{g/ml}$ であった。

考 察

本邦と同様, 米国CDCは, 急性中耳炎における薬剤耐性肺炎球菌 (Drug-resistant *S. pneumoniae*: DRSP)の検出率増加を危惧しており, 小児の急性中耳炎における抗菌薬使用のガイドラインを示している²⁾。それらはTable 1.に示したように, 前治療の有無と抗菌薬の投与日数により至適抗菌薬を推奨している。無治療群では初期にはAMPCを用い無効なら3日目以降は増量CVA/AMPCまたはCXM-

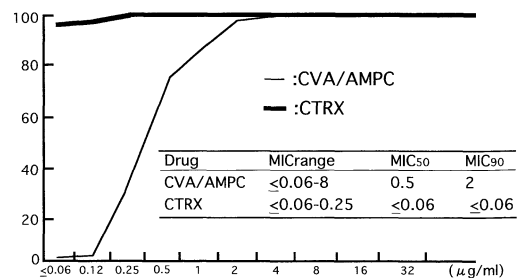


Fig. 2 MIC distribution of CVA/AMPC, CTRX against *H. influenzae* 281 strains

Table 1. Recommended antibiotics against acute otitis media for children

Antibiotics in prior month	Day 0	Treatment failure on Day 3	Treatment failure on Days 10-28
No	usual D AMPC high D AMPC	high D CVA/AMPC CTRX(im) CXM-AX	same as Day 3
Yes	high D AMPC high D CVA/AMPC CXM-AX	CTRX(im) CLDM tympanocentesis	high D CVA/AMPC CTRX(im) CXM-AX tympanocentesis

high D AMPC: high dose amoxicillin: 80-90mg/kg/day;
CLDM is not effective against H.inf. and M. cat.
Dowell SF, etal: PIDJ 18(1), 1999.

AX あるいは CTRX 筋注が推奨され、既治療群では初期には増量 AMPC あるいは増量 CVA/AMPC または CXM-AX を用い、無効なら3日目以降は CTRX 筋注が推奨され、肺炎球菌ならば clindamycin(CLDM)を使用し、鼓膜切開が有用であるとされ、さらに治療日数が進めば増量 CVA/AMPC, CTRX 筋注, CXM-AX を用いて、鼓膜切開が推奨されている。これらの薬剤の選択理由として CDC は Table 2.に示したように、各種βラクタム薬の PSSP,PISP,PRSP それぞれに対する MIC と中耳貯留液への移行濃度の成績から総合的に検討し、AMPC, CVA/AMPC, CXM-AX, CTRX が推奨されるとしている。

本邦においても、Fig.4 に 1995 年の第 1 回全国サーベイランス⁴⁾ と 1999 年の第 2 回全国サーベイランス³⁾ との比較で示すように、PISP や PRSP などの DRSP あるいは BLNAR や ABPC 耐性カタラーリス菌の増加

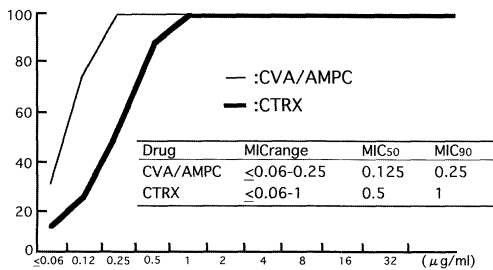


Fig. 3 MIC distribution of CVA/AMPC, CTRX against *M. catarrhalis* 100strains

Table 2. MIC and Concentration of β-lactam agents against *S. pneumoniae* from acute otitis media (μg/ml)

β-lactam agent	PSSP	PISP	PRSP	serum	MEF
amoxicillin	0.03	0.1-1	2-4	3.5-7	1-6
cefuroxime-AX	0.125	1-4	4-16	2-7	1-2
ceftriaxone(im)	0.06	1	1-4	171	35
cefepodoxime	0.06	1-4	4-16	1-4	0.2-1
cefaclor	1	64	128	7-13	0.5-4
cefexime	0.5	16-32	64	3-4	1-2

PSSP:penicillin susceptible strains(MIC<0.1μg/ml); PISP: intermediate resistant(MIC 0.1-1μg/ml); PRSP:resistant(MIC>2μg/ml); MEF:middle ear fluid
Dowell SF, etal: PIDJ 18(1), 1999.

が問題となっている。因に第 2 回全国サーベイランス³⁾ では、急性中耳炎分離菌 405 株のうち 18.3%が肺炎球菌、17.5%がインフルエンザ菌、4.0%がカタラーリス菌であり、急性副鼻腔炎分離菌 415 株のうち 22.4%が肺炎球菌、19.5%がインフルエンザ菌、9.9%がカタラーリス菌であった。また検出された肺炎球菌 228 株中 PISP は 28.5%, PRSP は 21.9%を占め、耐性菌が半数以上となっており、インフルエンザ菌 281 株では、β-lactamase negative ampicillin sensitive *H. influenzae* (BLNAR) が 70.8%, BLNAR が 23.1%, β-lactamase 産生菌が 6.1%と、BLNAR の増加が目立っており、カタラーリス菌 100 株では、β-lactamase 産生株が 96%を占め、ABPC 耐性株は 68%に達している。よって急性中耳炎、急性副鼻腔炎における第一選択薬としては、β-lactamase にできる限り安定で、耐性菌を含め

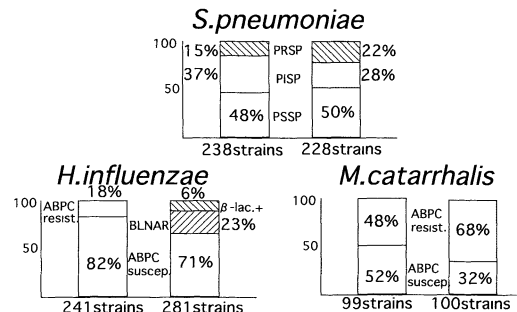


Fig. 4 Trend of Resistant Strains of Main Isolated Bacteria (1995lt vs 1999rt)

た肺炎球菌, インフルエンザ菌, カタラーリス菌に対して有効である薬剤が望まれ, それらを満たすものとして米国 CDC と同様に本邦においても AMPC, CVA/AMPC 等が推奨される. 現在本邦においては CVA/AMPC は, 製造過程で熱処理により糖がカラメル様に色素沈着することが問題になり, 市囲より意見があり, 会社側が自主的に使用規制を施行している. 薬剤の力価にはなんら変化がなく, 安全性にも問題がないにも関わらず, 我々には使用できない状況になっている. CVA/AMPC は極めて有用な薬剤であり 1 日も早い使用再開が望まれ, われわれも各方面に強く働きかけている.

ま と め

以上 MIC の検討により, CVA/AMPC と CTRX は米国と同様に本邦においても肺炎球菌, インフルエンザ菌, カタラーリス菌に有用であることが確認された.

参 考 文 献

- 1) 鈴木賢二: 耳鼻咽喉科領域感染症—最近の検出菌の動向と対策—. 耳報 349:32-38, 2000.
- 2) Dowell SF, Butler JC, Giebink SG, et al: Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance—a report from the Drug-resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. PIDJ 18(1): 1-9, 1999.
- 3) 馬場駿吉, 高坂知節, 市川銀一郎, 他: 第 2 回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. 日耳鼻感染誌 18:1:48-63, 2000.
- 4) 馬場駿吉, 大山勝, 形浦昭克, 他: 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—. 日耳鼻感染誌 14:1:84-98, 1996.

質 疑 応 答

追加 山中 昇 (和歌山県立医大)

サーベイランスの成績をメーカーへ抗菌薬の開発について意見をだすべきと思う.

連絡先: 鈴木賢二

〒454-8509 名古屋市中川区尾頭橋 3-6-10
藤田保健衛生大学坂文種報徳
会病院耳鼻咽喉科

TEL 052-323-5647 FAX 052-331-6843

E-mail: ken-suzu@fijita-hu.ac.jp