

## 上気道炎における薬剤耐性菌の検討

東野正明 伊藤 尚 三好昌子

市立枚方市民病院 耳鼻咽喉科

### Antibiotic-resistant Organisms at Upper Respiratory Organs

Masaaki HIGASHINO, Takashi ITO, Masako MIYOSHI

Department of Otolaryngology, Hirakata City Hospital, Osaka

In Recent years, Antibiotic-resistant organisms spread; due to the wide spread use of antibiotics. Therefore, it leads to the serious clinical problem of medical care and became delay of the medical care. Between December, 2000 to July, 2003, (2years and 8 months) we collect (extract) 1105 of *S. pneumoniae* and 1082 of *H. influenzae* from upper Respiratory organs of the patient at Hirakata City Hospital and we studied their antibiotic-resistance based on the value of the minimum inhibitory concentration (MIC).

For *S. pneumoniae*, we found that there is a high resistance to cefhem and macrolide, and low resistance to penicillin. In addition to, we considered are relatively effective for carbapenem. CVA/AMPC or CDTR are also effective for them. There were 185 strains of PSSP (16.7%), 638 strains of PISP (57.7%), 282 strains of PRSP (25.5%). We found that lower age patients are tended to admit with antibiotic-resistant bacteria.

For *H. influenzae*, we found 35.3% of BLNAR. It tends to be an antibiotic resistance, mostly to cephem. BLNAR has more antibiotic-resistance than BLPAR. On the standard measurement value of  $\beta$ -lactamase, we defined ABPC as minimum inhibitory concentration (MIC) greater than  $2\mu\text{g/ml}$ , CCL is not make sense for it.

#### はじめに

最近、抗生剤の乱用により薬剤耐性菌が蔓延しており、そのために治療の遷延化を起こし、大きな臨床的問題となっている<sup>1)</sup>。その問題解決のためには、適切な抗生剤の選択がとても重要となってくると考えられる。上気道炎の二大起因菌は肺炎球菌とインフルエンザ菌と言われており、この度、本院において検出されたこれらの細菌における薬剤耐性について検討したの

で報告する。

#### 方法と対象

2000年12月～2003年7月まで2年8ヶ月の間に市立枚方市民病院で上気道において検出された細菌は、11585株であった。そのうち外来レベル、いわゆる市中感染症に着目すると、肺炎球菌とインフルエンザ菌が多く検出され、次にモラキセラカタラーリスが多くなっている。

	肺炎球菌				インフルエンザ菌			
	PSSP	PISP	PRSP	総計	感受性菌	BLPAR	BLNAR	総計
総数 (株)	185	638	282	1105	393	51	638	1082
平均年齢 (才)	18.34	10.79	9.77	11.8	9.95	8.13	7.36	8.96

βラクターゼは MIC 値が ABPC4 μg/ml 以上及び CCL32 μg/ml 以上にて測定

Fig. 1 Isolated Bacteria and Mean Age

そこで上気道より採取し、微小液体希釈法にて分離同定された肺炎球菌 1105 株、インフルエンザ菌 1082 株を対象とし、最小発育阻止濃度 (MIC) を用い、その薬剤耐性について検討した。米国臨床検査標準委員会 (NCCLS) の判定基準に従い、肺炎球菌において Benzylpenicillin (以下 PCG) に対する MIC が 0.06 μg/ml 以下であるものを感受性菌 (*penicillin susceptible streptococcus pneumoniae* 以下 PSSP), 0.125~1.0 μg/ml のものを軽度耐性菌 (*penicillin insensitive streptococcus pneumoniae* 以下 PISP), 2.0 μg/ml 以上のものを耐性菌 (*penicillin resistant streptococcus pneumoniae* 以下 PRSP) と判定した。またインフルエンザ菌においては Ampicillin (以下 ABPC) に対する MIC が 4 μg/ml 以上あるいは cefaclor (以下 CCL) に対する MIC が 32 μg/ml 以上のもので βラクターゼを産生しないものを βラクターゼ非産生 ABPC 耐性菌 (*β-lactamase-negative ampicillin-resistant Haemophilus influenzae* 以下 BLPAR), βラクターゼを産生するものを βラクターゼ産生アンピシリン耐性菌 (*β-lactamase-positive ampicillin-resistant Haemophilus influenzae* 以下 BLNAR), その他を *Haemophilus influenzae* 感受性菌と判定した<sup>2)</sup>。

## 結 果

### 1. 年齢分布

肺炎球菌及びインフルエンザ菌が検出された患者は 0 才から 97 才まで分布しており、肺炎

	MIC50		MIC90	
CVA/AMPC	1	○	2	○
CDTR	0.5	○	1	△
MEPM	0.25	○	0.5	△
LVFX	1	○	1	○
PCG	0.5	△	2	×
ABPC	1	△	4	△
CLDM	0.12	○	2	×
CTM	2	×	8	×
CFIX	2	×	2	×
EM	4	×	4	×
CAM	2	×	4	×

○は susceptible, △は intermediate, ×は resistant の MIC 値であることを表している

Fig. 2 MIC50 and MIC90 against whole *S. pneumoniae* (μg/ml)

球菌の平均年齢は 11.8 才、インフルエンザ菌の平均年齢は 8.96 才で小児に集中し、特に 2 才以下の乳幼児に多いデータとなっている。(Fig. 1)

### 2. 肺炎球菌の抗菌薬感受性

全肺炎球菌に対しての薬剤の有効性について、測定株数の 50% をカバーする MIC である MIC50 と 90% をカバーする MIC90 に着目し、PCG を基準として 3 つに分類した。Cefotiam (以下 CTM) Cefixime (以下 CFIX) などのセフェム系や Erithromycin (以下 EM) Clarithromycin (以下 CAM) などのマクロライド系薬剤の耐性が強く、PCG, ABPC などのペニシリン系の軽度の耐性が認められた。また、Meropenem (以下 MEPM) などのカルバペネム系や Levofloxacin (以下 LVFX) などのキノロン系薬剤は比較的有効であると考え

	感受性菌		BLPAR		BLNAR					
	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90				
ABPC	0.5	○	2	△	8	×	8	×	8	×
CCL	4	○	16	△	32	×	>32	×	>32	×
CTM	2	○	8	△	8	△	16	×	16	×
CFPM	0.25	○	2	○	0.5	○	2	○	2	○
CDTR	0.03	○	0.25	○	0.12	○	0.25	○	0.25	○
MEPM	0.12	○	0.25	○	0.12	○	0.5	○	0.5	○
CVA/AMPC	1	○	2	○	2	○	16	×	8	×
CAM	8	○	16	△	8	○	16	△	8	○
ST	0.25	○	0.5	○	0.25	○	1	△	0.25	○
LVFX	0.12	○	0.12	○	0.12	○	0.12	○	0.12	○

Fig. 3 Registance against antibial agents of *H. influenzae* ( $\mu\text{g/ml}$ )

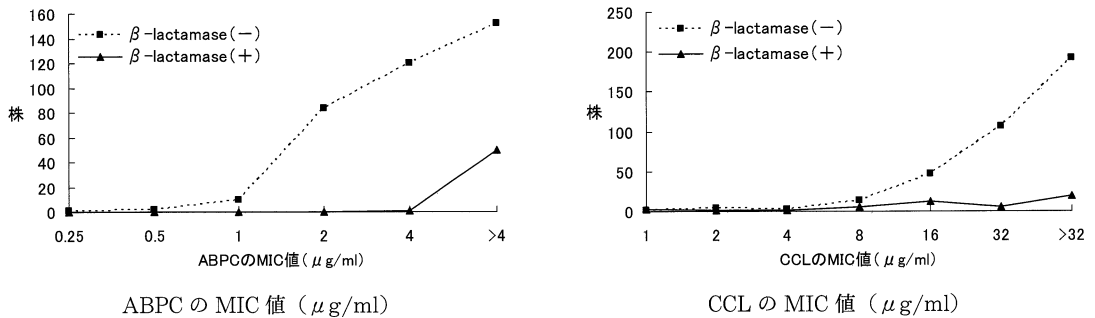


Fig. 4 Number of strains according to MIC Distribution

られた。また、Clavulanic acid/Amoxiciliin (以下 CVA/AMPC) や Cefditoren pivoxil (以下 CDTR) も有効と考えられた。(Fig. 2)

全肺炎球菌のペニシリン耐性において、PSSP が 185 株 (16.7%)、PISP が 638 株 (57.7%)、PRSP が 282 株 (25.5%) が検出された。耐性化している肺炎球菌は約 83% にもほり、比較的耐性化が進んでいた。また、耐性菌の方が低年齢に多い傾向が認められた。(Fig. 1)

### 3. インフルエンザ菌の抗菌薬感受性

全インフルエンザ菌において、Haemophilus influenzae 感受性菌は 638 株 (58.96%)、BLNAR は 393 株 (36.32%)、BLPAR は 51 株 (4.70%) であった。BLNAR は測定したものの中の 88.5%、全体に対しては 36.3% に認められ、耐性化がかなり進んでいる。

Haemophilus influenzae 感受性菌、BLNAR、BLPAR においてそれぞれの薬剤耐性を MIC50 と MIC90 にて比較した。肺炎球菌と比べて、耐性化はさほど進んでいないようにも見えるが、やはりセフェム系抗生剤を中心に耐性化が進んでいる。BLPAR より BLNAR の方が耐性が進んでいた。(Fig. 3)

### 考 察

一般的に肺炎球菌の耐性機序としては、ペニシリン結合タンパク質 (penicillin binding protein 以下 PBP) の変異に由来するペニシリン結合親和性の低下によるものと考えられている。また、インフルエンザ菌の耐性機序としては 2 通りあり、 $\beta$ ラクタマーゼによる薬剤の加水分解と薬剤の標的部位である PBP3 の変異によるものと考えられている<sup>3)</sup>。

肺炎球菌において、セフェム系薬剤の方がペニシリン系薬剤よりも薬剤耐性が強くなっていた。セフェム系薬剤の乱用が影響しているものと推測され、安易なセフェム系薬剤の長期投与は避け、血中組織移行性の高いペニシリン系薬剤などを中心に使用し、耐性化をできるだけ抑制していくべきであると考えられる。

インフルエンザ菌においてもセフェム系薬剤を中心に耐性化傾向を認めた。また、今後この耐性化が進行することが予測される。β-lactamase 測定基準 ABPC の MIC 値が 2 以上の菌に BLNAR が多く検出されており、βラクタマーゼ産生株と非産生株のブレイクポイントは 2 μg/ml とすべきであると考えられた。CCL においては明らかなブレイクポイントを見つけることはできなかった。(Fig. 4) したがって、当院のデータによると、βラクタマーゼの測定基準として ABPC の MIC 値が 2 μg/ml 以上とするのが妥当であり、CCL は測定基準としてはあまり意味を成さないと考えられる。また、今回の測定結果は ABPC の MIC 値が 4 μg/ml 以上、又は CCL の MIC 値が 32 μg/ml 以上で測定した結果であり、測定基準を広げれば実際にはより多くの BLNAR が検出されることが考えられた。欧米においても ABPC の MIC が 2 μg/ml 以上の株を臨床的耐性と見なし、その中の β-lactamase 非産生株を BLNAR とすることが多いとされており、それに準じた結果を得たことになる<sup>4)</sup>。

末武らは、急性中耳炎を繰り返す患者に対し、その約 70% において毎度異なる菌株による感染であったと報告している<sup>5)</sup>。従って、その都度しっかり菌検査を施行し、起因菌の種類や薬剤感受性を見極め、それにあった薬剤投与をしなければならないと考える。

## ま と め

この度、上気道において検出された肺炎球菌 1105 株、インフルエンザ菌 1082 株に対し、そ

の薬剤耐性を検討した。いずれの菌もセフェム系抗生剤を中心に耐性化が進んでいた。

インフルエンザ菌においての βラクタマーゼの測定基準として、ABPC の MIC 値が 2 μg/ml をブレイクポイントとするのが妥当であると考えられた。

実際の治療において臓器移行性や他の細菌感染なども考慮に入れ、また今後この薬剤耐性傾向を進行させないような抗生剤の選択をしなければならないと考える。

## 参 考 文 献

- 1) 山中 昇, 保富宗城: 変貌する急性感染症—薬剤耐性菌への対策—。耳鼻臨床 93: 431-437, 2000
- 2) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performances standards for antimicrobial susceptibility testing. M100-S9. National Committee for Clinical Laboratory Standards, PA, 1998
- 3) 生方公子: 肺炎球菌, インフルエンザ菌の疫学的考察。The Japanese Journal of Antibiotics vol. 54 suppl. B: 4-10, 2001
- 4) 渡辺 彰: アンピシリン耐性インフルエンザ菌, 臨床検査 vol. 45 No. 8: 821-826, 2001
- 5) 末武光子, 他: 反復する急性中耳炎と起因菌の同一性に関する検討, 日耳鼻 103: 19-23, 2000

---

質 疑 応 答

質問 工藤典代（千葉県こども病院）

薬剤耐性傾向を進行させないような適切な抗生剤の選択とは、具体的にどのようにお考えか。

応答 東野正明（福井大）

初診時に積極的に細菌検査を行い、広域の抗生剤投与。検査結果が出次第、菌に合った抗生剤に変更していく。特に重症感染症を予想される時は、検査室に至急検査要請を行なう。

連絡先：東野 正明

〒910-1193

福井県吉田郡松岡町下合月 23-3

福井大学医学部 耳鼻咽喉科

TEL 0776-61-8407 FAX 0776-61-8118