

感染症治療を考慮した上咽頭細菌叢の検討

永田理希 伊藤真人 三輪高喜 古川 侑

金沢大学大学院医学系研究科 感覚運動病態学分野

Examination of Nasopharynx Bacterial Flora in Consideration of an Infectious Disease Treatment

Riki NAGATA, Makoto ITO, Takaki MIWA, Mituru FURUKAWA

Department of Otorhinolaryngology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science
Division of Neuroscience Clinical Neuroscience

Increase of upper respiratory tract infection including acute otitis media to be prolonged and aggravated so that patients suffer from treatments replicated has become a serious problem since the late 1990s. It is thought that variation of medicine-resistant of prophlogistic bacteria such as *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* was caused. It noted that a collective day nursery as a risk factor for the infection, while these bacteria have the aspect as nasopharynx bacterial flora. In 1999, we reported that primary investigations of nasopharynx bacterial flora for kindergarteners in a younger age nursery school for the first time in Japan. Here we carried out a follow-up study about *Streptococcus pneumoniae* in nasopharynx of younger age children in the same nursery school, it showed high ratios of germ carriers as 6 years before, which were 68.8% in summer 2004 and 88.9% in winter 2005. Furthermore, the resistance rate of *Streptococcus pneumoniae* was declined than that of 6 years before by using pbp mutation in the gene classification. As for mutations during that term, the rates of single pbp2x mutant and double pbp1a/pbp2x mutant varied from 59.1% to 6.3% and from 36.4% to 90.6%, respectively. Therefore, mutations progress was observed between just 5 months although they were classified into PISP group. After all, it indicate that it developed tolerance to cephalosporin antimicrobial agents than penicillins antimicrobial by analysis of MIC.

はじめに

近年、難治性中耳炎症例が増加しており、この原因として耐性菌の増加が指摘されている。耐性菌感染症の治療戦略を検討するには、それぞれの地域ごとの耐性菌の分離頻度・耐性率・年次推移などの疫学調査が重要となる。薬剤耐性菌による

難治性中耳炎の危険因子のひとつとして、集団保育とくに0歳児を含む低年齢保育があることが知られている。

1999年に我々は、低年齢保育園園児の上咽頭細菌叢の調査を行い、肺炎球菌が高率に検出され、その耐性率も非常に高いものであったと報告した。

その調査から6年後にあたる今回、同保育園における追跡調査を行い比較検討を行ったので報告する。

対 象

対象は0～3歳児保育を行っている石川県内A保育園の園児において2004年8月(夏季)に園児32名, 2005年1月(冬季)に園児36名から採取した。

方 法

輸送用培地を用いて採取した上咽頭擦過液を用いて、分離培養は検体採取日に行った。

検出された肺炎球菌は、微量液体希釈法による感受性およびMIC, PCR法による遺伝子検索を「ペニシリン耐性肺炎球菌遺伝子検出試薬」のキット商品(湧永製薬)を用いて行った。

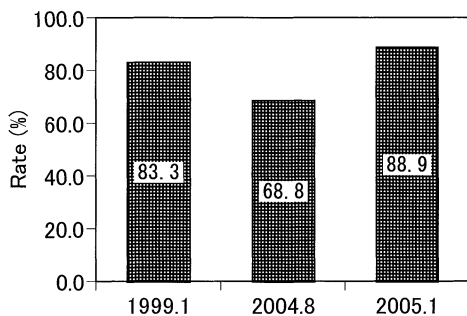


Fig. 1 Ratio of germ carriers of Streptococcus pneumoniae.

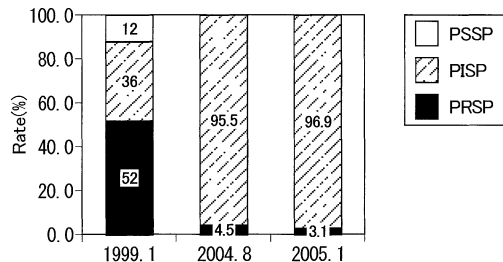


Fig. 2 Distribution of Streptococcus pneumoniae from nursery-school children according to penicillin binding gene mutation.

結 果

1. 肺炎球菌検出率 (Fig. 1)

今回の夏季に68.8%, 冬季に88.9%であり、依然、高い保菌率を示していた。

2. 肺炎球菌のpbp遺伝子解析に基づく耐性分類 (Fig. 2)

1999年には、PRSPが約半数を占めていたが、今回の夏季にはPISP95.5%, PRSP4.5%, 冬季にはPISP96.9%, PRSP3.1%とPISP株が大半を占めており、1999年と比し、PRSPが減少しPISPが著明に増加していた。

3. 肺炎球菌のpbp遺伝子変異パターンの検討 (Fig. 3)

1999年にはpbp遺伝子変異のないPSSPが12.0%, pbp1a単独変異株が4.0%, pbp2x単独変異株が24.0%, pbp2bとpbp2xともに変異のある株が8.0%, pbp1a, pbp2b, pbp2x全ての変異の

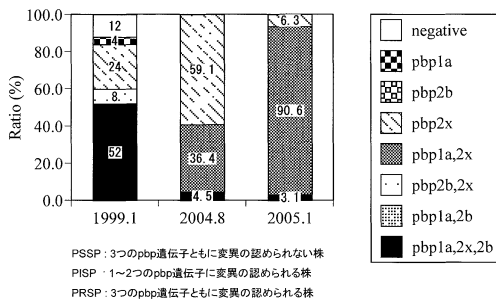


Fig. 3 pbp mutation in the gene of Streptococcus pneumoniae from nursery-school children.

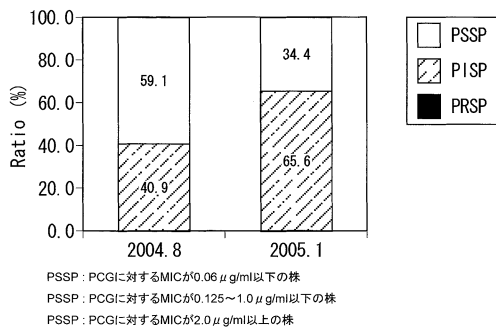


Fig. 4 Resistance classification by MIC value of Streptococcus pneumoniae from nursery-school children.

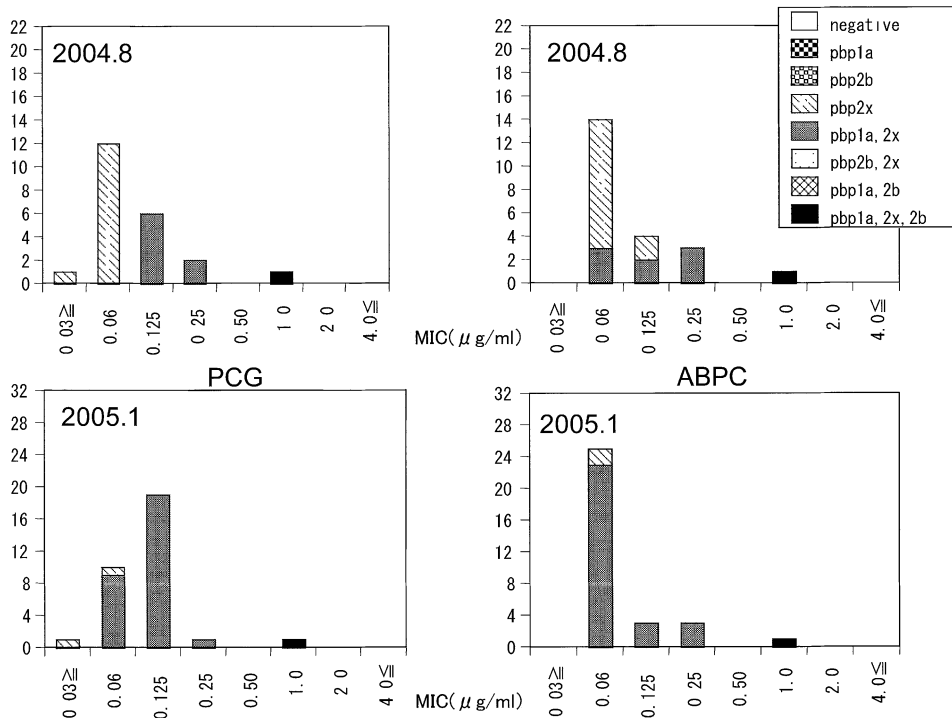


Fig. 5 Susceptibility to PCG and ABPC.

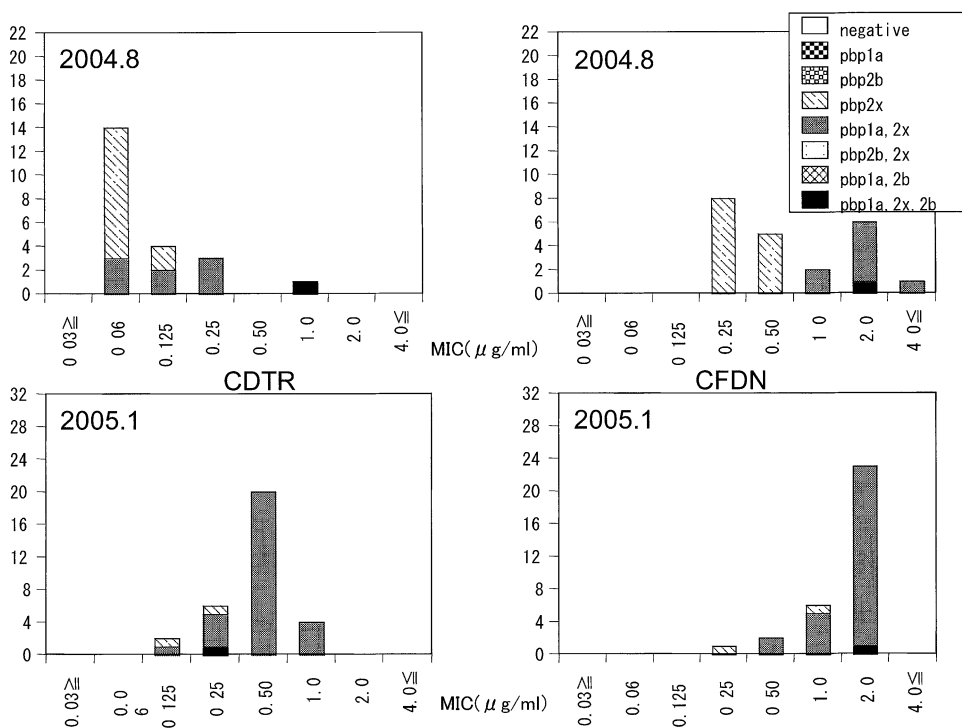


Fig. 6 Susceptibility to CDTR and CFDN.

あるPRSPが52.0%であったのに対し、今回の夏季にはpbp2x単独変異株が59.1%，pbp1aとpbp2xともに変異のある株が36.4%，pbp1a，pbp2b，pbp2x全ての変異のあるPRSP株が4.5%とpbp2x単独変異株が半数を超えており、冬季にはpbp2x単独変異株は6.3%，pbp1aとpbp2xともに変異のある株は90.6%，pbp1a，pbp2b，pbp2x全ての変異のあるPRSP株は3.1%であり、pbp1aとpbp2xの重複変異株が大多数を占めていた。

4. 肺炎球菌の微量液体希釈法による耐性分類 (NCCLS基準) (Fig. 4)

今回の夏季においては、PSSP株が59.1%，PISP株が40.9%，冬季においては、PSSP株が34.4%，PISP株が65.6%であった。

5. 保育園児から検出された肺炎球菌のpbp遺伝子変異と抗菌薬別の感受性分布 (Fig. 5, 6)

PCGの感受性は夏季にはMICのピークが $0.06\mu\text{g}/\text{ml}$ を示しており、冬季ではMICのピークが $0.125\mu\text{g}/\text{ml}$ と一管の上昇を認め、ABPCでは夏季も冬季も変わらずに $0.06\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。一方、CDTRでは、夏季にはMICのピークが $0.125\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、冬季では $0.5\mu\text{g}/\text{ml}$ と2管の上昇がみられ、CFDNでは夏季にMICのピークが $0.25\mu\text{g}/\text{ml}$ であったものが冬季には $2.0\mu\text{g}/\text{ml}$ と3管上昇していた。

考 察

難治性中耳炎の危険因子と考えられる集団保育の環境における乳幼児の上咽頭検出肺炎球菌の調査を行なった我々の以前の調査では検出率、耐性率ともに非常に高いものであった¹⁾。この調査から6年後の今回の同一保育園における追跡調査の結果では、上咽頭肺炎球菌検出率は、6年前と同様に高率に肺炎球菌が検出された。(Fig. 1) 集団保育という環境は、人口密度が高いために飛沫感染が起り易いために乳幼児間での肺炎球菌の伝播が促され、高い上咽頭保菌率に繋がるものと思われる。

肺炎球菌のpbp遺伝子変異による耐性分類の検

討では、1999年にはPRSPは52.0%を占めていたが、今回、夏季、冬季ともにPRSPは激減し、代わりにPISPが大多数を占めていた。(Fig. 2) 1999年頃に安易な抗菌薬の使用、特に経口セフェム系抗菌薬の乱用が肺炎球菌の耐性株の増加原因になっているとされてから、経口ペニシリン系抗菌薬を中心とした治療方針が提唱²⁾³⁾されて以来、徐々に浸透してきた感がある。このことがPRSP保菌率の減少に関与しているのかもしれない。

今回の夏季と比べて冬季には、pbp2x単独変異株が激減し、pbp1aとpbp2xの両変異株が大多数となっていた (Fig. 3)。このことを抗菌薬別の感受性分布で見ると、ABPCとPCGではMICのピークは1管程度の耐性が進んでいたのに対し (Fig. 5)、CDTRとCFDNでは2～3管耐性化が進んでいた (Fig. 6)。つまり短期間のうちにセフェム系抗菌薬の耐性がより進行していた。問診表による調査では、1ヶ月以内に内服既往のある園児すべて (6名) が、セフェム系抗菌薬を投与され、長期 (1週間以上) に投与され続けたり、他のセフェム系抗菌薬に変更投与されていた。このことから冬季のウイルス感染流行期に長期にセフェム系抗菌薬を投与し続けるような治療が選択圧となり、このような小集団では短期間にセフェム系抗菌薬の耐性が進む可能性が示唆された。

遺伝子解析による感受性判定の結果と微量液体希釈法のMIC測定による感受性判定の結果は隔たりがみられたが、臨床の現場においてこの感受性判定の解離現象は深刻な問題となる。今回、夏季ではpbp2x単独変異株が59.1%を占めていたが、これは微量液体希釈法によって測定されたMIC (NCCLS基準) でみると、ペニシリン系抗菌薬では感受性を示すがセフェム系抗菌薬には軽度耐性を示していた。冬季ではpbp2xとpbp1aの両変異株が90.6%を示していたが、ペニシリン系抗菌薬では1管程耐性が進んでいたのに対し、セフェム系抗菌薬では2～3管の耐性が進んでいた。このことはNCCLSの基準でペニシリン系抗菌薬感性であったとしても、セフェム系抗菌薬の常用量で

は臨床効果は期待できないことを示している。臨床の現場において、MICの数値と遺伝子解析、臨床効果の相関関係の解析をさらに進めることによって、本邦独自の感受性判定基準を作成し、これをもとに感染症治療ガイドラインを作成、変更していく必要があると思われた。

参 考 文 献

1) 伊藤真人, 白井明子, 巽亜希子, 他. 保育園児の

鼻咽腔ペニシリン耐性肺炎球菌. 耳鼻臨床 92: 1071-1079, 1999

2) 保富宗城, 山中 昇: 急性中耳炎の重症度分類と治療指針. 日耳鼻感染症研会誌20: 136-139, 2002

3) 工藤典代. 小児鼻副鼻腔炎の治療の実際. 薬剤耐性菌による上気道・下気道感染症に対する治療戦略 (山中 昇, 横田俊平編), 70-79頁, 金原出版, 2002

質疑応答

質問 工藤典代 (千葉県こども病院)

抗菌薬の使用をペニシリン系にかえたことによる耐性菌の低下とのことであるが, 保育園児が対象ですので小児科医の協力はどのようにして得られたのでしょうか.

応答 永田理希 (金沢大)

金沢大学小児科医局内でも抗菌薬の使用 (安易な) を控え, なるべくペニシリン系抗菌薬を使うような指導が, 独自でされているようです.

連絡先: 永田 理希

〒920-8640

石川県金沢市宝町13番1号

金沢大学大学院医学系研究科脳医学専攻

脳病態医学 感覚運動病態学

TEL 076-265-2413 FAX 076-234-4265