

北海道各地における急性中耳炎起炎菌の耐性化の現況

林 達哉 上田 征吾 安部 裕介
今田 正信 原 渕保明

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

Prevalence of Drug-resistant Pathogens Isolated from Nasopharynx of Pediatric Patients in Hokkaido.

Tatsuya HAYASHI, Seigo UEDA, Yusuke ABE, Masanobu IMADA, Yasuaki HARABUCHI

Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery

Asahikawa Medical College

We experienced a decrease in prevalence of drug resistant *Streptococcus pneumoniae* after starting strict use of antimicrobial agent, such as less use of cephalosporins in Nemuro, a small city in Hokkaido, Japan. Based on this treatment outcome, we have emphasized the importance of an appropriate use of antibiotics to many otolaryngologists in Hokkaido. In this report, we analyze the prevalence of drug resistant pathogens from pediatric patients at three hospitals in different cities in Hokkaido to clarify the efficacy of our campaign.

Otolaryngologists working at three hospitals collaborated on this project to analyze the incidence of drug resistant *S. pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolated from nasopharynx of patients who visited each hospital between January 2003 and December 2005.

Forty eight to 73% of *S. pneumoniae* were penicillin resistant. Twenty-two to 62% of *H. influenzae* were β -lactamase non-producing ampicillin resistant strains (BLNAR).

Though there were some differences on prevalence of resistant strains between the hospitals, resistant rates were still high in pneumococcus. Otolaryngologists in this study seemed to understand the importance of appropriate use of antibiotics for pediatric patients. It would be necessary to inform our treatment strategy to more otolaryngologists and pediatricians in every local community to reach our goal, that is decreasing prevalence of drug resistant bacteria.

はじめに

われわれは北海道根室市における中耳炎起炎菌の経年変化を観察し報告してきた。その結果、アモキシシリン (amoxicillin : AMPC) を第一選択抗菌薬とすることによりセフェム系抗菌薬の投与量を減らすことができれば、一度増加したペニシリン耐性肺炎球菌を減少させ得ることが明らかとなった¹⁾。この成績に基づいて我々はこの治療戦略の重要性を北海道の耳鼻咽喉科医に提唱してきたが、その効果の程は明らかではない。今回、耐性菌対策に関する今後の課題を明らかにするため、現時点での北海道各地における小児急性中耳炎起炎菌の耐性化率および抗菌薬の使用状況を調査したので報告する。

対象と方法

2003年から2005年の3年間に北見市 (北見赤十字病院), 名寄市 (市立名寄病院), 釧路市 (釧路労災病院) の3病院において急性中耳炎やその他の気道疾患の起炎菌検索のため施行した上咽頭培養により分離された肺炎球菌およびインフルエンザ菌について0歳から12歳を対象に調査を行った。肺炎球菌についてはペニシリンGに対するMIC (最小発育阻止濃度) が0.1 μg/ml以上またはディスク法の結果によりペニシリン耐性肺炎球菌 (中等度耐性菌を含む) を決定, インフルエンザ菌についてはアンピシリン (ABPC) に対する

MICが2 μg/ml以上またはディスク法の結果により耐性菌を決定した。同時にβラクタマーゼ産生の有無も検討した。

結 果

北見市:小児科および耳鼻咽喉科医にて上咽頭培養を施行した症例は2003年729例,2004年737例,2005年568例,合計2034例であった。以上の症例から分離された菌株数は2003年1238株,2004年1248株,2005年909株,合計2295株であった。分離された菌の内訳をTable 1に示す。各年とも肺炎球菌は分離菌の40%弱,インフルエンザ菌は30%前後,モラクセラ・カタラーリス菌は20%前後を占め,これら3大起炎菌で全分離菌の90%を占めていた。肺炎球菌に占めるペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP: penicillin intermediately resistant *Streptococcus pneumoniae*) は2003年59%,2004年56%,2005年59%とほぼ一定の値で推移し,高度耐性株であるペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP: penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*) は2003年19%,2004年15%,2005年9%と徐々に低下傾向を示した。その結果,感性菌であるペニシリン感受性肺炎球菌 (PSSP: penicillin susceptible *Streptococcus pneumoniae*) は2003年22%,2004年29%,2005年32%と漸増傾向を呈した。同様に各年におけるインフルエンザ菌に占めるβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン

Table 1 Isolates from nasopharynx of pediatric patients in Kitami-city.

†: the number and percent of each bacterial species of all isolates, ‡: the number and percent of susceptible or resistant strains of each bacterial species. (): %

	2003	2004	2005	total
<i>S.pneumoniae</i>	485 (39)†	472 (38)†	348 (38)†	1305 (38)†
PSSP	107 (22)‡	139 (29)‡	111 (32)‡	357 (27)‡
PISP	288 (59)‡	264 (56)‡	205 (59)‡	757 (58)‡
PRSP	90 (19)‡	69 (15)‡	32 (9)‡	191 (15)‡
<i>H.influenzae</i>	382 (31)†	392 (31)†	268 (29)†	1042 (31)†
BLNAS	282 (74)‡	220 (56)‡	185 (69)‡	687 (66)‡
BLNAR	93 (24)‡	164 (42)‡	79 (29)‡	336 (32)‡
BLPAR	7 (2)‡	8 (2)‡	4 (1)‡	19 (2)‡
<i>M.catarrhalis</i>	261 (21)†	261 (21)†	177 (19)†	699 (21)†
others	110 (9)†	123 (10)†	116 (13)†	349 (10)†

Table 2 Isolates from nasopharynx of pediatric patients in Kushiroi-city.

† : the number and percent of each bacterial species of all isolates, ‡ : the number and percent of susceptible or resistant strains of each bacterial species. () : %

	2003	2004	2005	total
<i>S.pneumoniae</i>	93 (22)†	112 (23)†	184 (26)†	389 (24)†
PSSP	47 (51)‡	55 (49)‡	46 (25)‡	148 (38)‡
PISP	35 (38)‡	50 (45)‡	87 (47)‡	172 (44)‡
PRSP	11 (12)‡	7 (6)‡	51 (28)‡	69 (18)‡
<i>H.influenzae</i>	61 (14)†	79 (17)†	79 (11)†	219 (14)†
BLNAS	14 (23)‡	27 (34)‡	43 (54)‡	84 (38)‡
BLNAR	47 (77)‡	52 (66)‡	36 (46)‡	135 (62)‡
BLPAR	0 (0)‡	0 (0)‡	0 (0)‡	0 (0)‡
<i>M.catarrhalis</i>	133 (32)†	115 (24)†	194 (27)†	442 (28)†
others	134 (32)†	171 (36)†	251 (35)†	556 (35)†

Table 3 Isolates from nasopharynx of pediatric patients in Nayoro-city.

† : the number and percent of each bacterial species of all isolates, ‡ : the number and percent of susceptible or resistant strains of each bacterial species. () : %

	2003	2004	2005	total
<i>S.pneumoniae</i>	160 (27)†	164 (28)†	261 (30)†	585 (28)†
PSSP	88 (55)‡	48 (29)‡	170 (65)‡	306 (52)‡
PISP	59 (37)‡	102 (62)‡	78 (30)‡	239 (41)‡
PRSP	13 (8)‡	14 (9)‡	13 (5)‡	40 (7)‡
<i>H.influenzae</i>	102 (17)†	112 (19)†	137 (16)†	351 (17)†
BLNAS	74 (73)‡	73 (65)‡	120 (88)‡	267 (76)‡
BLNAR	22 (22)‡	39 (35)‡	17 (12)‡	78 (22)‡
BLPAR	6 (6)‡	0 (0)‡	0 (0)‡	6 (2)‡
<i>M.catarrhalis</i>	145 (25)†	165 (28)†	259 (30)†	569 (28)†
others	181 (31)†	148 (25)†	219 (25)†	548 (27)†

耐性インフルエンザ菌 (BLNAR: β -lactamase non-producing ampicillin resistant *Haemophilus influenzae*) は2003年24%, 2004年42%, 2005年29%と年によりばらつきがあった。 β ラクタマーゼ産生菌である β -ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLPAR: β -lactamase producing ampicillin resistant *Haemophilus influenzae*) は1から2%と低頻度で推移した。

釧路市: 上咽頭培養施行症例は2003年402例, 2004年463例, 2005年636例, 合計1501例だった。分離菌株数は2003年421株, 2004年477株, 2005年708株, 合計1606株であった。分離菌の内訳をTable 2に示す。肺炎球菌は分離菌全体の22-26%, インフルエンザ菌は11-17%, カタラーリス菌は24-32%で, これら3大起炎菌が全分離菌

の65%前後を占めた。肺炎球菌に占めるPISPは38から47%に増加し, PRSPは2003年の12%から2003年6%に一旦減少したものの, 2005年には28%と再び増加に転じた。インフルエンザ菌に占めるBLNARの割合は2003年から2005年にかけて77%から46%に急減した。BLPARは検出されなかった。

名寄市: 上咽頭培養を施行した症例は2003年412例, 2004年369例, 2005年536例, 合計1317例であった。以上の症例から分離された菌株数は2003年588株, 2004年589株, 2005年876株, 合計2053株であった。分離された菌の内訳をTable 3に示す。各年とも肺炎球菌は分離菌の約30%, インフルエンザ菌は16-19%, モラクセラ・カタラーリス菌は25-30%を占め, これら3大起炎菌

で全分離菌の約70%を占めていた。肺炎球菌に占めるPISPは2003年37%、2004年には一旦62%に増加したが、2005年30%と減少した。PRSPは2003年から2005年まで5-9%と低頻度で推移した。BLNARの割合は2003年22%、2004年35%、2005年12%と明らかな増加傾向は示さなかった。BLPARは2003年に分離インフルエンザ菌の6%を占めたが、その後は検出されなかった。

考 察

中耳炎起炎菌に占める薬剤耐性菌の増加およびそれに伴った小児急性中耳炎の難治化が叫ばれて久しい²⁾。我が国におけるこれら耐性菌の増加にはセフェム系抗菌薬の乱用が背景にあったとの反省から、ペニシリン系抗菌薬を第一選択とする抗菌薬の使用法が推奨されている。我々は北海道根室市で1999年から小児細菌性感染症に対してアモキシシリンを第一選択とする抗菌薬選択を小児科医と協力して実践してきた。その結果はセフェム系抗菌薬の使用量の減少となって現れ、それに伴ってペニシリン耐性肺炎球菌は86% (2000年) から32% (2005年) にまで減少した。この劇的変化は根室市の地理的条件 (小児科医や耳鼻科医がいる隣接する市まで自家用車で2時間を要する) と根室市の医療事情 (小児科医は2名、耳鼻科診療は我々が週2日行なうのみであり、小児に抗菌薬を処方する医師が限定されている) などの特殊性により観察されたと考えられる。一方、その間インフルエンザ菌の耐性化率に大きな違いは観察されなかった。

筆者らは根室市で得られた肺炎球菌に対する成果を踏まえ、道内の耳鼻咽喉科医を中心にアモキシシリンを第一選択とする治療の有効性を提唱してきた。根室市のような地理的特性と特殊な医療事情を有さない北海道の他の地方都市における、現在の耐性菌検出状況を知ることにより、適切な抗菌薬使用がどの程度普及したのかを間接的に評価することも期待された。

今回は、北海道内の地方都市を代表して北見市、

釧路市、名寄市の三つの総合病院において2003年から3年間にわたり上咽頭から分離された中耳炎起炎菌の耐性化の状況を観察した。年による若干のばらつきはあったが、3年を通してみると、PISPとPRSPを合わせたペニシリン耐性肺炎球菌は北見で73%、釧路で62%、名寄で48%であった。名寄では50%を下回り、比較的耐性化率が低い結果であったが、まだ50%近くが耐性菌であり十分な結果とは言い難い。BLNARは3年間の合計を見ると、北見で32%、釧路で62%、名寄で22%と釧路市を除いて比較的低い耐性化率であった。これを根室市の成績 (2003年: 38%、2004年: 47%、2005年: 47%) と比較すると釧路市を除いて耐性化率は低かった。以上の結果から少なくとも肺炎球菌の耐性化は依然北海道の各都市において高率だが、BLNARは地域によっては比較的 low rate で推移していることが明らかとなった。また、根室市におけるセフェム系抗菌薬の使用量と肺炎球菌耐性化率の研究から、セフェム系に偏った抗菌薬処方では全道的に見れば是正されていないことが推測された。2006年には日本耳鼻咽喉科感染症研究会などが中心となって「小児急性中耳炎診療ガイドライン」が発行された³⁾。このガイドラインは第一選択抗菌薬として主に経口ペニシリン系薬を推奨している。抗菌薬使用の適正化、さらには耐性肺炎球菌の減少を目指して、今後ガイドラインの普及活動を活発に進めていく必要性が示唆された。

結 語

北海道の地方都市を代表する3病院を受診した小児患者を対象に2003年から2005年の上咽頭分離菌の検討を行った。何れの病院においても肺炎球菌の耐性化率は依然高く、今後ガイドラインを有効に用いた適正な抗菌薬使用のより一層の普及が望まれた。

参 考 文 献

- 1) 林達哉：中耳炎，鼻・副鼻腔炎に対する抗菌薬療法－抗菌薬適正使用の有用性の実証から－．小児内科 37：210-215, 2005.
- 2) 末武光子：急性中耳炎病態の変貌．山中昇編：変貌する急性中耳炎．ペニシリン耐性肺炎球菌性中

耳炎の現状と対策，金原出版，東京，pp40-52, 2000.

- 3) 日本耳科学会，日本小児耳鼻咽喉科学会，日本耳鼻咽喉科感染症研究会：小児急性中耳炎診療ガイドライン．Otol Jpn 16 (suppl 1)：1～34, 2006.

質 疑 応 答

質 問 鈴木賢二（保衛大第二病院）

AMPC使用でMICと遺伝子変異からみた耐性を比較すると肺炎球菌では解離があり，インフルエンザ菌では解離がみられなかったが，この理由につきお考えがあれば御教示下さい。

応 答

耐性遺伝子を獲得した肺炎球菌が抗菌薬の圧力に対して生存能が劣れば，比較的速やかに減少してくる可能性もある．半年では変化なかったので，再検討を予定．欧米での投薬状況からAMPCがインフルエンザの耐性化（BLNAR）の増加を招いているとは考えられない。

セフォムの過量投与によると考えている。

質 問 西崎和則（岡山大）

地域の耳鼻科医で協力してくれた割合は小児科医へも協力を依頼する必要があるか．さらに内科医の協力も必要か。

応 答

根室市をはじめセフォム系抗菌薬の処方割合が低い病院での小児科との協力関係は比較的良好．施設によっては抗菌薬選択に関して耳鼻科医の協力も充分ではなかった。

連絡先：林 達哉

〒078-8510

旭川市緑が丘東2-1-1-1

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室

TEL 0166-68-2554 FAX 0166-68-2559

E-mail thayashi@asahikawa-med.ac.jp