
シンポジウム

耐性菌時代の耳鼻咽喉科感染症の治療戦略 なぜ細菌は耐性化するのか - 耐性化のメカニズムと耐性菌の現状 -

保 富 宗 城 山 中 昇

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

Prevalence of Antimicrobial Resistant Pathogens in Acute Otitis Media - The Mechanism of Resistance and Annual Prevalence of Resistant Pathogens -

Muneki HOTOMI and Noboru YAMANAKA

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama medical university, Wakayama, Japan

Both *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) and *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) are the leading causative pathogens responsible for upper respiratory infections (URI) including acute otitis media (AOM). These two notorious pathogens had long been susceptible to β -lactams and URI caused by them had been easily improved by oral antimicrobial therapy. However, antimicrobial resistant pathogens, such as penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) and β -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) *H. influenzae*, become the major causes of intractable otitis media. Annual changes of mutations in PBP genes of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* were assessed for 8 years. The strains of gPRSP gradually increased from 1998 to 1999. Then the increase of gPRSP strains got slow from 1999 to 2002. In 2003 the strains increased again. The strains of gPSSP were decreased in numbers. The strains with mutations in *pbp2x* were gradually increased from 1998 to 2000, and then gradually decreased in numbers from 2001 to 2005. In contrast, gBLNAR strain of *H. influenzae* with group III PBP 3 mutations was increased from 2002. A prevalence of gBLNAR Group III strain has been alarmingly increased in Japan.

Consequently, we need to continue careful surveillance for PRSP and BLNAR strains in patient populations and continue our efforts to understand why these antibiotic resistant strains are becoming more prevalent.

はじめに

肺炎球菌およびインフルエンザ菌は、急性中耳炎や急性鼻副鼻腔炎をはじめとする上気道感染症の重要な起炎菌である。従来まで、これらの起炎菌はペニシリン系抗菌薬に良好な感受性を示しており、これらの細菌感染症が問題となることは比較的少なかった。しかし、1990年後半から薬剤耐性菌が増加するとともに、経口抗菌薬による治療では十分に改善しない難治性感染症が急増し、臨床上の大きな問題となっている。このような、薬剤耐性菌の急増の背景には、経験的な選択による抗菌薬の無秩序な使用があると考えられている。

今回、急性中耳炎患児の鼻咽腔より分離された肺炎球菌およびインフルエンザ菌の薬剤耐性遺伝子型の検討を行うとともに、その年次推移について報告する。

対象と方法

1998年から2005年にかけて和歌山県立医科大学およびその関連病院耳鼻咽喉科を受診した6歳以下の小児急性中耳炎患児の鼻咽腔より分離された肺炎球菌およびインフルエンザ菌と第4回日本耳鼻咽喉科感染症研究会全国サーベイランスで得られたインフルエンザ菌株について検討を行った。

肺炎球菌は、アメリカ臨床検査標準委員会 (Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI) の基準により、ペニシリンG (PCG) の最小発育阻止濃度 (MIC) が0.06 $\mu\text{g/ml}$ 以下のペニシリン感受性肺炎球菌 (penicillin susceptible *S. pneumoniae*: PSSP), 0.125~1.0 $\mu\text{g/ml}$ のペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (penicillin intermediately resistant *S. pneumoniae*: PISP), 2 $\mu\text{g/ml}$ 以上のペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin resistant *S. pneumoniae*: PRSP) に分類した。また、PCR法によりペニシリン結合蛋白 (penicillin binding protein: PBP) を支配する遺伝子のうち *pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x*の3遺伝子領域における遺伝子変異の有無について検討し、薬剤

耐性遺伝子型分類を行った。

インフルエンザ菌は、CLSIの基準によりアンピシリン (ABPC) に対するMICが1.0 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感性菌, 2 $\mu\text{g/ml}$ の中等度耐性菌, 4 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌に分類するとともに、 β -ラクタマーゼ産生の有無について検討した。また、PCR法により β -ラクタマーゼ遺伝子 (*bla*) の検出とPBP3を支配する *ftsI*遺伝子領域における遺伝子変異の有無を検討し、薬剤耐性遺伝子型分類を行った。

結 果

1. 肺炎球菌の薬剤耐性化と薬剤耐性遺伝子型の年次推移

小児鼻咽腔より分離された肺炎球菌の39.6%がPRSP, 31.3%がPISP, 29.3%がPRSPであった。PCR法による薬剤耐性遺伝子型分類は、PBP遺伝子に変異を認めないgPSSP, PBP遺伝子の1あるいは2遺伝子に変異を認めるgPISP, 3つのPBP遺伝子のすべてに変異を認めるgPRSPに分類され、gPSSPは約24.1%に、gPISPは35.9%に、gPRSPは40.0%に認められた。PCGに対するMICが2 $\mu\text{g/ml}$ 以上のPRSPでは、そのほとんどが3つのPBP遺伝子に変異を持つgPRSP株であった。さらに、PISP株のなかでも、PCGに対するMICが0.5~1 $\mu\text{g/ml}$ の株の多くは3つのPBP遺伝子に変異をもち遺伝子学的にはPRSPと差がない株であった。また、*pbp2x*変異株は約26.6%に認められ、CLSIの基準ではPSSPに分類される菌株のう

肺炎球菌における *pbp* 遺伝子の変異と Penicillin G 感受性

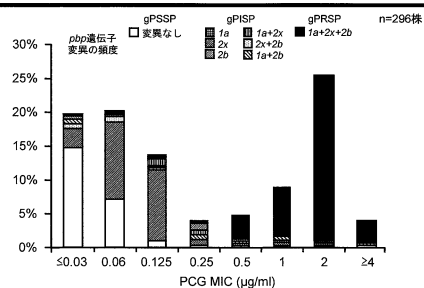


Fig. 1 Mutations in *pbp* genes and susceptibility to PCG of *S. pneumoniae*.

ち約35.9%に*pbp2x*変異株が認められた (Fig. 1).

肺炎球菌の薬剤耐性遺伝子型の年次変化を検討した結果では、1998年以降gPSSPが減少する一方、gPRSPが増加していたが、2003年以降大きく変化していない。一方、*pbp2x*変異株は1998～2000年までは緩やかに増加したものの、2001年からは減少していた (Fig. 2)。

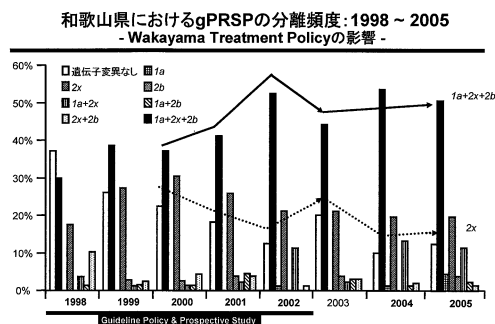


Fig. 2 Annual prevalence of gPRSP in Wakayama: 1998～2005.

2. インフルエンザ菌の薬剤耐性化と薬剤耐性遺伝子型の年次推移

耳鼻咽喉科全国サーベイランスより得られたインフルエンザ菌の58.7%が感性菌、15.6%が中等度耐性菌、25.7%が耐性菌であった。また、 β -ラクタマーゼ産生菌はわずかに、1.9%に認めるのみであった (Fig. 3)。PCR法による薬剤耐性遺伝子型分類では、PBP 3 遺伝子変異と β -ラクタマーゼ産生に基づいて、インフルエンザ菌は6つの遺伝子型に分類された。すなわち、 β -ラクタマーゼを産生せずPBP 3 遺伝子に変異を伴わない感性株 (gBLNAR)、 β -ラクタマーゼを産生せずPBP3遺伝子の1カ所に変異を持つ低頻度遺伝子変異株 (gBLNAR group I/II) あるいは2カ所以上に変異を伴う高頻度遺伝子変異株 (gBLNAR Group III), さらに β -ラクタマーゼを産生するとともにPBP3遺伝子に変異を有するgBLPACR Group I/IIとgBLPACR Group III, β -ラクタマーゼを産生しPBP 3 遺伝子に変異を認めないgBLP株である。薬剤耐性遺伝子型別の

分離頻度は、gBLNASは33.0%, gBLNAR Group I/IIは37.1%, gBLNAR Group IIIは28.0%, gBLPACR Group I/IIは0.38%, gBLPACR Group IIIは0.76%, gBLPは0.75%に認められ、gBLNARはインフルエンザ菌の65.1%に認められた (Fig. 3)。これらの遺伝子型とABPCに対する薬剤感受性を検討した結果では、gBLNAR Group I/IIは、MICが0.5～1 $\mu\text{g/ml}$ に分布するのに対し、gBLNAR Group IIIはMIC1 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布した (Fig. 3)。 β -ラクタマーゼ産生インフルエンザ菌は、ABPCに対するMICが64 $\mu\text{g/ml}$ 以上と高度耐性を示した。

インフルエンザ菌の*pbp3*遺伝子変異とampicillin感受性

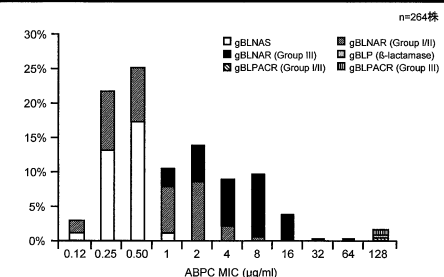


Fig. 3 Mutations in *pbp3* gene and susceptibility to ABPC of *H. influenzae*.

和歌山県におけるgBLNARの分離頻度: 1999～2005 - Wakayama Treatment Policyの影響 -

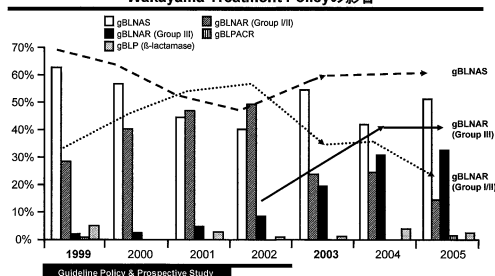


Fig. 4 Annual prevalence of gBLNAR in Wakayama: 1998～2005.

インフルエンザ菌の薬剤耐性遺伝子型の年次推移をみると、1998年以降でgBLNASが減少する反面、gBLNAR Group I/IIが増加していたが、2002年以降gBLNASがわずかに増加し、

gBLNAR Group I / II が減少した。しかし、gBLNAR Group III は2003年以降に増加していた (Fig. 4)。

考 察

本邦においては、1990年頃よりPISPおよびPRSPによる難治性中耳炎が増加し、臨床上の大きな問題となっている¹⁾。「肺炎球菌等による市中感染症研究会」による疫学調査では、2000年には全臨床分離肺炎球菌の約31.1%がPISP、約56.3%がPRSPと急増している。日本耳鼻咽喉科感染症研究会による耳鼻咽喉科領域感染症全国サーベイランスの成績では、薬剤耐性肺炎球菌 (PRSP+PISP) は5歳以下の小児で急増しており、2003年では約80%に達している²⁾。また、インフルエンザ菌においても、1998年と2003年に施行した耳鼻咽喉科領域感染症における全国サーベイランスでは、BLNARの検出頻度は急増しており、2003年には1998年の検出率の2倍であり、特に5歳以下の小児においてはインフルエンザ菌の約57%がBLNARであったと報告されている³⁾。これらの薬剤耐性菌の急増の背景には、抗菌薬の無秩序な使用があると考えられており、Harbarthらは、ドイツおよびフランスにおける抗菌薬使用状況と薬剤耐性菌の分離頻度を検討した結果、抗菌薬使用頻度が増加するに伴い、薬剤耐性菌の分離頻度が上昇することを報告している⁴⁾。

肺炎球菌およびインフルエンザ菌の薬剤耐性遺伝子型を年次別に検討した結果では、1998年より和歌山県立医科大学およびその関連病院ではWakayama Treatment Policyとして急性中耳炎の抗菌薬治療を従来までの経験的な抗菌薬選択から、ペニシリン系抗菌薬であるアモキシシリンを第一選択とした治療方針とした。このような抗菌薬の使用選択を行うことで、薬剤耐性肺炎球菌のなかでもセフェム系抗菌薬に耐性を示す*pbp2x*変異株が減少したと考える。一方で、2002年頃よりgBLNAR Group IIIが増加しており、抗菌薬による薬剤耐性菌の抑制の難しさも示し

ている。今後定期的な薬剤耐性遺伝子型の分離頻度の検討が必要と考える。

薬剤耐性菌に対しては、耐性菌を増加させない抗菌薬治療と対策、とりわけ有効な抗菌薬を正しく選択し使用することが重要となる。アモキシシリンは殺菌能に優れるほか局所移行が良好であり、薬剤耐性菌が増加する現状においても、第一選択薬となりうると考える。

参 考 文 献

- 1) Hotomi M, Billal DS, Shimada J, Suzumoto M, Yamauchi K, Fujihara K, Yamanaka N. High Prevalence of *Streptococcus pneumoniae* with Mutations in *pbp1a*, *pbp2x*, and *pbp2b* Genes of Penicillin-Binding Proteins in the Nasopharynx in Children in Japan. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2006, 68 : 139-145.
- 2) Suzuki K, Nishimura T, Baba S. Current status of bacterial resistance in the otolaryngological field : result from the second nationwide survey in Japan. *J infect chemother.* 2003, 9 : 46-52.
- 3) Hotomi M, Fujihara K, Billal DS, Suzuki K, Nishimura T, Baba S, Yamanaka N. Genetic characteristics and clonal dissemination of β -lactamase non-producing ampicillin resistant (BLNAR) *Haemophilus influenzae* isolated from the upper respiratory tract in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007, 51 : 3969-76.
- 4) 山中昇, 保富宗城. 小児中耳炎のマネジメント 医薬ジャーナル, 東京, 2006.
- 5) Harbarth S, Alberich W, Brun-Buisson B. Outpatients Antibiotic use and prevalence of antibiotic resistant pneumococci in France and Germany : A sociocultural perspective. *Emer. Infect. Dis.* 2002, 12 : 1460-7.

連絡先：保富 宗城

〒641-8510

和歌山県紀三井寺811-1

和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

TEL 073-441-0651 FAX 073-446-3846

E-mail mhotomi@wakayama-med.ac.jp