

## シンポジウム

# 「耐性菌時代の耳鼻咽喉科感染症に対する治療戦略」 ペニシリンは耐性菌を増やすのか、減らすのか

林 達 哉

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室

## Does Penicillin Increase or Decrease the Prevalence of Drug-resistant Pathogens from Pediatric Patients in Japan?

Tatsuya HAYASHI

Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery Asahikawa Medical College

It is essential to know that all antibiotics can work as selection pressure for drug-resistant pathogens. However, our data demonstrate that penicillin as the first-line, compared to cephalosporins, can decrease the prevalence of drug-resistant bacteria in the environment of high incidence of drug-resistant pathogens like in Japan.

### はじめに

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う小児急性中耳炎の難治化が叫ばれて久しい<sup>1)</sup>。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。2006年に本学会などが中心となって発行された「小児急性中耳炎診療ガイドライン」もペニシリンを第一選択とする治療戦略が採用された<sup>2)</sup>。しかし、今なおペニシリンを選択することに疑問を持ち、処方躊躇する医師も少なくない<sup>3)</sup>。ペニシリンの使用に二の足を踏む理由は大きく分けると二つあると考えられる。第一に、ペニシリンの治療効果に対する疑問が、第二にペニシリンの耐性菌対策効果に対する疑問が充分解消しないことである。今回、特に第二の疑問の解消を目的として、「ペニシリンは耐性菌を増やすのか減ら

すのか」という主題について過去の報告および我々のデータをもとに考察した。

### ペニシリンが耐性菌を増やすという証拠

Fig.1 はスペイン各地における年間抗菌薬使用量と肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) の耐性化率を示すグラフである<sup>4)</sup>。両者の間に、非常に高い相関関係があることが明らかであり、ペニシリンの年間使用量が多ければ多いほど耐性株の割合が増加することを示している。

### ペニシリンが耐性菌を減らすという証拠

Fig.2 は北海道根室市におけるセフェム系抗菌薬と肺炎球菌の耐性化率の推移を表すグラフである。対象は1999年7月から2005年5月の期間に根室市立病院の耳鼻咽喉科および小児科外来を受診し、鼻咽腔培養を必要とした0歳から12歳の小児である。図は総数7626検体から得られ

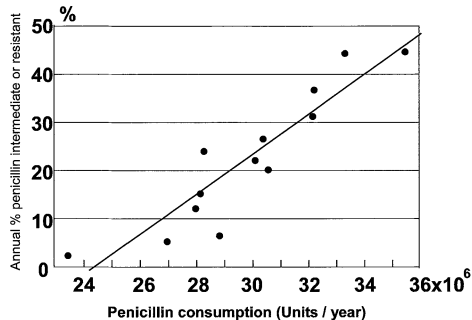


Fig. 1 Penicillin consumption and prevalence of penicillin resistant *S. pneumoniae*<sup>4)</sup>

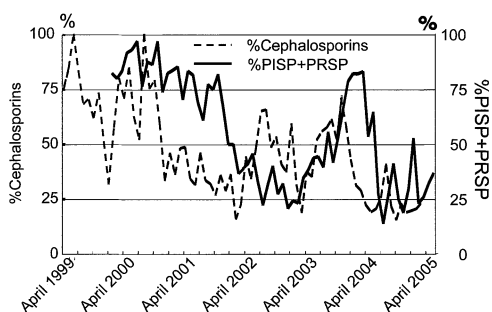


Fig. 2 Cephalosporin consumption and prevalence of penicillin resistant *S. pneumoniae*  
After we switched first-line antibiotic agents from cephalosporins to amoxicillin, decrease in consumption rate of cephalosporins as well as decrease in prevalence of drug-resistant *S. pneumoniae* was observed between 2000 and 2002.

肺炎球菌に占める耐性菌の割合と同期間に処方された小児用抗菌薬細粒に占めるセフェム系抗菌薬細粒の割合をグラフ化したものである。グラフから2000年4月に8割近くを占めていた耐性肺炎球菌は、筆者らが小児科医と協力してアモキシシリンを抗菌薬選択の中心とする方針を打ち出した2001年以降、一時20%台まで急激に低下したことが明らかである。この低下は、セフェム系抗菌薬の処方割合が相対的に低下したグラフの軌跡と一致している。その後、さまざまな事情でセフェム系抗菌薬の処方割合が変化するのに伴って耐性菌の検出率も若干の時間差をもちながら同様のカーブを描き推移していることがわかる。

この様なセフェム系抗菌薬の処方割合と耐性

肺炎球菌の検出率の高い相関が得られた背景には、根室市の特殊な医療事情および地理的環境が関与していると考えられる。即ち、人口3万を超える根室市には小児科医が2名しかおらず、うち1名が市立病院に勤務する。耳鼻咽喉科診療は筆者らが週2日間市立病院で行うのみで、常勤耳鼻科医がいる最寄りの都市まで自家用車で2時間を要する。この様な状況下で市立病院における耳鼻科医と小児科医が協力して行う治療戦略が地域にあたるインパクトは他の地域とは比べものにならないほど大きい。これが上述の様な結果が得られた大きな要因であると考えられる。

#### 耐性菌を選択しづらい抗菌薬選択

感性菌と耐性菌が混在する環境で抗菌薬を使用すると、耐性菌の方が生存する確率が高い。即ち、抗菌薬は耐性菌の選択圧として働く。抗菌薬がなければこの選択圧は働かない。ペニシリンも抗菌薬の一種であり、当然耐性菌を選択する選択圧として作用する。十分な組織内濃度を得られない様な処方をするればより多くの菌は生存し、この傾向は更に顕著なものになると考えられる。Fig. 1のスペインの例が示すとおりである。

一方、ペニシリン系抗菌薬とセフェム系抗菌薬を比較すると、ペニシリン系抗菌薬が肺炎球菌に対して殺菌的に作用するのに対して、セフェム系は静菌的作用であるとされる。セフェム系抗菌薬によりフィラメント化した肺炎球菌がその後活性を取り戻すことが報告されている。そのほかペニシリン系抗菌薬の方が血中移行性、組織移行性に優れ十分な抗菌活性を持つ組織内濃度が得られ易い<sup>5)</sup>ことから、両者を比較した場合ペニシリン系抗菌薬の方がセフェム系抗菌薬よりも耐性菌を選択しづらいと考えられる。

我が国のように既に耐性菌、しかもセフェム系抗菌薬によって選択された耐性菌がかなりの割合に達する環境においては、セフェム系抗菌

薬をペニシリンに切り替えることにより、従来よりも耐性菌が選択されづらくなり、結果として耐性菌は減少に向かう。北海道根室市で観察されたのはこうした現象であったと考えている。ただし、スペインの例が示すようにペニシリンも耐性菌を選択することから、より耐性菌を選択しづらい処方を中心懸ける必要がある。

耐性菌を選択しづらい抗菌薬の投与方法を考える上で、逆に耐性菌を選択しやすい投与方法を考えると理解しやすい。耐性菌が選択されるためには、殺菌作用が不十分な抗菌薬を選択し、不十分な量を不十分な期間だけ投与すれば良いことは容易に想像がつく。この投与法はとりもなおさずこれまで我が国で一般的に行われてきたセフェム系抗菌薬を中心とした経験的な抗菌薬投与法にほかならない。これに対し、不要な抗菌薬の投与を控え、必要な症例には充分投与することを目的にして、中耳炎の重症度により使用抗菌薬および投与量を決定することを推奨したのが、2006年発行の「小児急性中耳炎診療ガイドライン」である。軽症例には初診時抗菌薬を投与せず観察、中等症にはアモキシシリンの常用量、重症例にはアモキシシリン倍量あるいはクラブ酸アモキシシリンが初診時の選択抗菌薬として推奨されている。十分な投与量であったかどうかは、再来時に臨床所見および鼓膜所見の改善程度から判断し、改善が不十分な場合には投薬の変更を行う。根室市で得られた結果も基本的には同様の戦略による成果であったことから、耐性菌を選択しづらい抗菌薬使用法の基本はガイドラインに記載された方法を参考にとすると良い。

ペニシリンは耐性菌を増やすのか、減らすのかセフェム系抗菌薬中心の処方態度をペニシリン系中心に切り替えることにより、耐性肺炎球菌の割合が低下するという根室の事例は、先にも示したように根室市の特殊事情が成立に関わっている。しかし、小児に対して抗菌薬を処

方する立場にある地域の耳鼻咽喉科医や小児科医が一致協力して抗菌薬選択の改善に取り組み、実現可能な具体的目標を示しているとも言える。ペニシリンも抗菌薬である以上、耐性菌を選択する作用を有する。しかし、根室の事例が示す如くセフェム系抗菌薬によって世界でも耐性菌が増加した我が国の現状においては、ペニシリン系抗菌薬は耐性菌を減少させると言える。

### 今後の課題と対策

2005年3月24日から5月31日までに根室市立病院耳鼻咽喉科および小児科外来にて鼻咽腔の細菌検査を施行し、肺炎球菌が同定された例から任意に週5検体を選んでPCR法によるペニシリン結合タンパク遺伝子 (*pbp1a*, *pbp2x*, *pbp2b*) の変異の有無を調べた結果をFig. 3に示す。この期間はFig. 2においても示したようにペニシリン

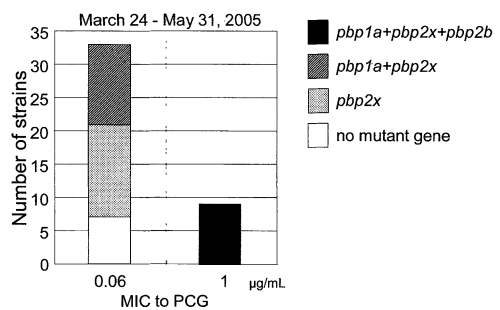


Fig. 3 MIC and *pbp* gene expression of *S. pneumoniae*

耐性肺炎球菌の割合が低下した時期であり、Fig. 3においてもペニシリンGに対する最小発育阻止濃度 (MIC: minimum inhibitory concentration) が $0.06 \mu\text{g/mL}$ 以下の感性菌が79%を占め、耐性菌は21%に過ぎない。しかし、MICが $0.06 \mu\text{g/mL}$ 以下の感性菌でペニシリン結合タンパク遺伝子に変異を持つ株は79%にのぼり、変異をもたない遺伝子的にも感性菌と言えるのはわずか21%に過ぎなかった。抗菌薬の使用法の変更によってMICで見ると感性菌が増加するが、遺伝子レベルでは

耐性菌のままであり、抗菌薬の使用法によってはすぐにMICレベルの上昇が観察されたFig. 2の現象を裏付ける結果と考えられた。約7ヶ月後に行った検討でも同様の結果が得られたことから、抗菌薬選択の変更のみで短期間に遺伝子変異株を排除することは難しいことが示唆された。

同様のことはインフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) においても観察され (Fig. 4), 近年

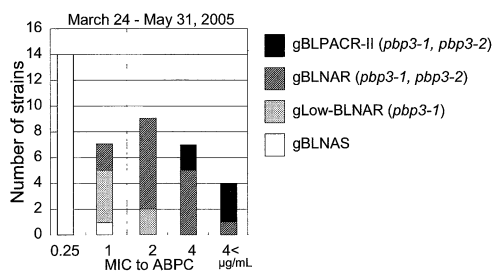


Fig. 4 MIC and *pbp* gene expression of *H. influenzae*

増加するインフルエンザ菌を起炎菌とする小児急性中耳炎難治例の増加を考える上で、更なる追跡の必要性が示唆された。

本邦の現状を分析すると、耐性菌の増加により抗菌薬無効例が増加し、これが抗菌薬使用量を増加させ更なる耐性菌の増加を招く、という悪循環が成立していると考えられる。根室市の事例の様に一度耐性菌が減少に転じれば、抗菌薬無効例が減少し、その結果抗菌薬使用量の減少、耐性菌が選択される機会の減少、耐性菌の減少と良い方向に循環を回転させることも可能であろう。

しかし、そもそも抗菌薬の使用によって増加した薬剤耐性菌を抗菌薬によってのみコントロールすると言う論には必ずから限界があると考えられる。

解決の道筋を探るのは容易でないが、鼓膜切開や鼓膜換気チューブ留置などの観血的治療、ワクチン療法など抗菌薬に頼らない治療の役割が今後益々重要視されるのは間違いない。

## 結 論

ペニシリン系も抗菌薬である以上耐性菌を増加させる作用を持つ。しかし、セフェム系抗菌薬の乱用により耐性菌が著しく増加した現在の日本においては、ペニシリンは小児急性中耳炎起炎菌に占める耐性菌の割合を減少させる。ガイドラインにも採用されている如く、我が国ではペニシリンを中心とした抗菌薬選択が耐性菌対策の第一歩として重要である。

## 参 考 文 献

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 林達哉，上田征吾，安部裕介，今田正信，原渕保明：北海道各地における急性中耳炎起炎菌の耐性化の現況。日耳鼻感染症研究会誌 25：31-35，2007。
- 4) Baquero F, Martines-Beltran J, Loza E：A review of antibiotic resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Europe. J Antimicrob Chemother 28 (Suppl C)：31-38，1991。
- 5) 生方公子：薬剤耐性近因に対する抗菌薬の選択。抗菌力と薬物動態学的/薬力学的パラメーターからみた選択。山中昇，横田俊平編，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。金原出版，東京，2002，p 9-15。

連絡先：林 達哉

〒078-8510

旭川市緑が丘東2条1丁目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