

# 小児患児より分類した *Streptococcus pneumoniae* の薬剤感受性および疫学的検討

吉永陽一郎<sup>1)</sup>・丸岡 隆之<sup>1)</sup>・長井 健祐<sup>1)</sup>・山田 秀二<sup>1)</sup>・山田 孝<sup>1)</sup>・津村 直幹<sup>1)</sup>  
沖 眞一郎<sup>1)</sup>・阪田 保隆<sup>1)</sup>・富永 薫<sup>1)</sup>・加藤 裕久<sup>1)</sup>・本廣 孝<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 久留米大学医学部小児科\*

<sup>2)</sup> 社会福祉法人ゆうかり学園

(平成7年9月25日受付・平成8年2月1日受理)

1981年1月から1992年12月に、久留米大学小児科、関連病院および小児科開業医外来で臨床検体より分離された *Streptococcus pneumoniae* 200株について薬剤選択の指標として寒天平板希釈法を用いた薬剤感受性を測定し検討した。

1) Benzylpenicillin (PCG) に対する感受性で耐性株 (MIC  $\geq$  0.1  $\mu$ g/ml) は74株で全体の37.0%、高度耐性株 (MIC  $\geq$  1.56  $\mu$ g/ml) は22.5%であった。

2) Vancomycin (VCM), rifampicin (RFP) に耐性株は認められなかった。

3) カルバペネム系薬は、その他の $\beta$ -ラクタム系薬に比し良好な抗菌力であった。

4) 年次推移では87年に高度耐性株が出現し、その後毎年増加していた。

5) 分離由来検体別の耐性株の割合は有意差は認めなかった。

6) 大学病院 (UH: university hospital), 20床以上を有する関連病院 (RH: referred hospital), 小児科開業医外来 (PO: practitioner's office) の由来施設3群間の比較では, UH 55.1%, RH 55.2%, PO 47.4%で, 耐性株の分離率には有意差は認められなかった。3施設群ともに年毎に高度耐性株, 中等度耐性株とも耐性株の割合は増加傾向がみられた。

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae*, penicillin resistant, child, antibiotic susceptibility

*Streptococcus pneumoniae* は、呼吸器感染症、耳鼻科領域感染症の起炎菌として小児科外来診療においても頻繁に遭遇するのみでなく、敗血症、髄膜炎の主要起炎菌である。国内外でペニシリン耐性株の分離頻度が増加し、この耐性株による髄膜炎での第三世代セフェム系薬による治療失敗例の報告もなされ、本菌感染症の治療に関して重要な問題となっている。今回久留米大学小児科、関連病院および小児科開業医外来での臨床検体より分離された *S. pneumoniae* に対して、薬剤選択の指標として薬剤感受性を測定し検討した。

## I. 材料と方法

### 1. 対象

1981年1月～1992年12月の間に、久留米大学付属病院小児科および関連病院より分離された *S. pneumoniae* 200株を対象とした。

### 2. *S. pneumoniae* の同定

*S. pneumoniae* の同定は以下の性状により決定した。

- 1) 血液寒天上で $\alpha$ 溶血を呈し、時に自己溶解で中心部にくぼみを形成する。
- 2) 形態学的にグラム陽性双球菌。
- 3) オプトヒンに感受性を有する。
- 4) デオキシコール酸ナトリウムで溶菌される<sup>1)</sup>。
- 5) ラテックス凝集反応 Slidex pneumo-kit (bioMeriux) 陽性<sup>2)</sup>。

### 3. 薬剤感受性測定

最小発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会標準法に準じて、寒天平板希釈法で測定した。保存株は5%ウマ脱繊維素血液加 Heart infusion sgar (Difco), 5%ウマ脱繊維素血液加 Mueller-Hinton Broth (Difco) で継代、増菌培養し、菌数を $10^6$  cfu/mlに調節したものを接種菌液とした。感受性測定培地は7%ウマ脱繊維素血液加 Mueller-Hinton agar (Difco) を用いた。感受性測定に用いた薬剤は benzylpenicillin (PCG: 明治), ampicillin (ABPC: 明治), piperacillin (PIPC: 富山), sultamicillin (SBTPC: ファイザー), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC: 大鵬), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC: ビーチヤム), cefotaxime (CTX: ヘキスト), cefotiam (CTM: 武田), cefmetazole (CMZ: 三共), cefaclor (CCL: 塩野義), cefixime (CFIX: 藤沢), cefteteram pivoxil (CFTM-PI), cefpodoxime proxetil (CPDX-PR), cefcapene pivoxil (CFPN-PI), cefuzonam (CZON: 日本レダリー), flo-moxef (FMOX: 塩野義), ceftriaxone (CTRX: 日本ロシユ), cefpirome (CPR: ヘキスト), ceftazidime (CZOP: 武田), ceftazidime/avopivoxil (CFLP: エーザイ), imipenem (IPM: 萬有), meropenem (MEPM: 住友), panipenem (PAPM: 三共), biapenem (BIPM: 日本

レダリー), flopenem (FRPM: 山之内), minocycline (MINO: 日本レダリー), erythromycin (EM: 大日本), clarithromycin (CAM: 大正), rokitamycin (RKM: 旭化成), azithromycin (AZM: ファイザー), vancomycin (VCM: 塩野義), chloramphenicol (CP: 三共), norfloxacin (NFLX: 杏林), rifampicin (RFP: 第一) の 34 薬剤である。CFTM-PI, CPDX-PR, CFPN-PI の 3 剤は活性本体である ceferam (CFTM: 富山), cefpodoxime (CPDX: 三共), cefcapene (CFPN: 塩野義) を用いた。

PCG に対する感受性で  $MIC \geq 0.1 \mu\text{g/ml}$  を耐性株とし,  $MIC \geq 1.56 \mu\text{g/ml}$  を高度耐性株,  $0.1 \leq MIC < 1.56$  を示したものを中等度耐性株として検討した<sup>3)</sup>。

## II. 結 果

### 1. 薬剤感受性成績

#### 1) PCG, ABPC, PIPC, CVA/AMPC, SBTPC, TAZ/PIPC

全分離株でペニシリン系薬 6 剤では, PCG の耐性株は全体の 37.0%, 高度耐性株は 22.5% で,  $MIC_{50}$  は  $0.025 \mu\text{g/ml}$ ,  $MIC_{90}$  は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  であった。SBTPC は  $0.05 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$  に分布のピークがあり,  $MIC_{50}$  は  $0.1 \mu\text{g/ml}$ ,  $MIC_{90}$  は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  であった。他の 4 剤は,  $0.013 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$  に分布のピークを示し,  $MIC_{50}$  は CVA/AMPC と TAZ/PIPC は  $0.025$  に, ABPC と PIPC は  $0.05 \mu\text{g/ml}$  にあった。 $MIC_{90}$  は CVA/AMPC は  $0.78$ , 他の 3 剤は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 1)。

#### 2) CCL, CFIX, CFTM, CPDX, CFPN

経口セフェム系薬では, CCL と CFIX の  $MIC_{50}$  はそれぞれ  $0.78, 0.39 \mu\text{g/ml}$ ,  $MIC_{90}$  はそれぞれ  $100, 25 \mu\text{g/ml}$  であった。他の 3 剤は,  $MIC_{50}$  は CPDX は  $0.05$ , CFTM と CFPN は  $0.025 \mu\text{g/ml}$  であった。また,  $MIC_{90}$  は CPDX は  $1.56$ , CFTM と CFPN はいずれも  $0.78 \mu\text{g/ml}$  で, ペニシリン系薬と同等の抗菌力を示し

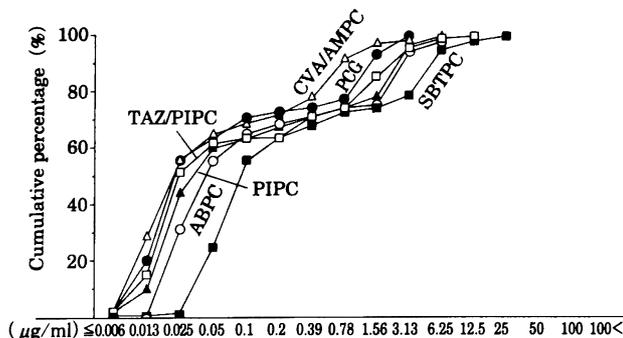


Fig. 1. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* to benzylpenicillin (PCG), ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC), clayulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), sultamicillin (SBTPC), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) (Inoculum size  $10^6$  cfu/ml).

た (Fig. 2)。

#### 3) CTM, CMZ, CTX, CTRX, CZON, FMOX

注射用セフェム系薬では, セフェム第 4 群 (藤井の分類)<sup>4)</sup> CTM, CMZ で  $MIC_{50}$  はそれぞれ  $0.2, 0.78$ ,  $MIC_{90}$  はそれぞれ  $6.25, 25 \mu\text{g/ml}$  であった。第 5 群の CTX, CTRX では分布のピークは  $0.006 \sim 0.025 \mu\text{g/ml}$  にあり, いずれも  $MIC_{50}, MIC_{90}$  は  $0.025, 0.78 \mu\text{g/ml}$  であった。CZON, FMOX ではそれぞれ  $0.006 \sim 0.013, 0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$  に多くの株が分布した (Fig. 3)。

#### 4) CPR, CZOP, CFLP

新しい注射用セフェム系薬の分布のピークは  $0.006 \sim 0.013 \mu\text{g/ml}$  と低い値にあり,  $MIC_{50}$  は CZOP は  $0.05$ , CPR と CFLP は  $0.013 \mu\text{g/ml}$  であった。 $MIC_{90}$  は CZOP, CPR, CFLP でそれぞれ  $1.56, 0.78, 0.39 \mu\text{g/ml}$  と良好な抗菌力を示した (Fig. 4)。

#### 5) IPM, MEPM, PAMP, BIPM

カルバペネム系薬はいずれも  $0.006 \sim 0.013 \mu\text{g/ml}$  と低い値に分布のピークがあり,  $MIC_{50}$  は, MEPM は  $0.013$ , 他の 3 剤は  $0.006 \mu\text{g/ml}$  であった。 $MIC_{90}$  は MEPM は  $0.39$ , IPM, BIPM は  $0.2$ , PAMP は  $0.05 \mu\text{g/ml}$  と良好な抗菌力を示した (Fig. 5)。

#### 6) EM, RKM, CAM, AZM

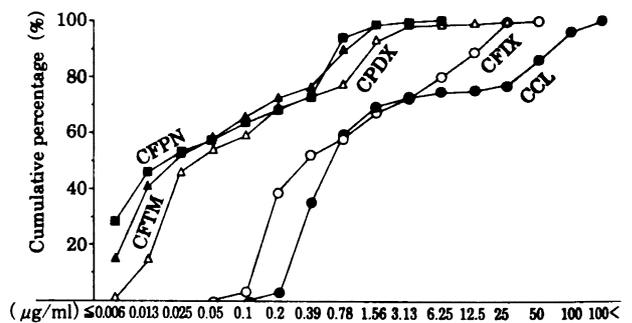


Fig. 2. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* to cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), ceferam (CFTM), cefpodoxime (CPDX), cefcapene (CFPN) (Inoculum size  $10^6$  cfu/ml).

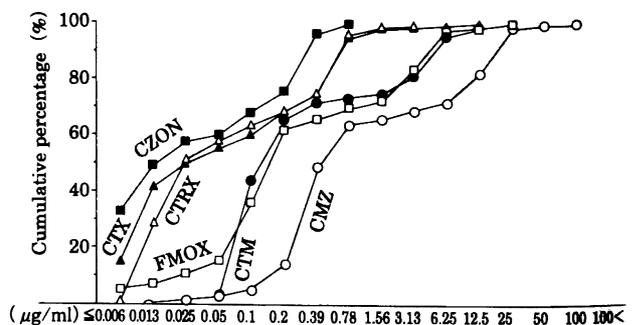


Fig. 3. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* to cefotiam (CTM), cefmetazole (CMZ), cefotaxime (CTX), ceftriaxone (CTRX), ceftazidime (CZON), flomoxef (FMOX) (Inoculum size  $10^6$  cfu/ml).

マクロライド系薬では分布のピークは、RKMは 0.78  $\mu\text{g/ml}$  にあり、他の 3 剤は 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下の低い濃度と 0.78~3.13  $\mu\text{g/ml}$  の二峰性を示した。MIC<sub>50</sub> は RKM, AZM は 0.78, EM は 0.39, CAM は 0.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。また MIC<sub>90</sub> は、RKM は 50, 他の 3 剤はすべて 100  $\mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 6)。

7) FRPM, MINO, CP, NFLX, VCM, RFP

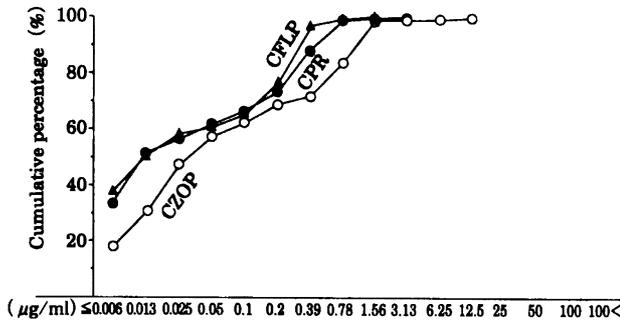


Fig. 4. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* to cepirome (CPR), ceftazidime (CZOP), cefturoxime (CFLP) (Inoculum size 10<sup>8</sup> cfu/ml).

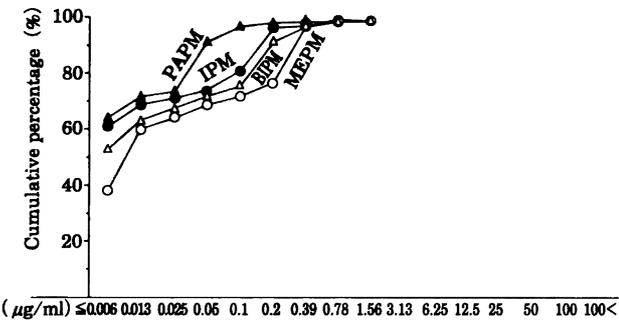


Fig. 5. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* to imipenem (IPM), meropenem (MEPM), panipenem (PAPM), biapenem (BIPM) (Inoculum size 10<sup>6</sup> cfu/ml).

新しい経口ベネム系薬 FRPM の MIC 値のピークは 0.006  $\mu\text{g/ml}$  にあり、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.013, 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。MINO では 6.25~25  $\mu\text{g/ml}$  に多くの株が分布した。CP と NFLX は 0.78~25  $\mu\text{g/ml}$  にすべての株が分布し、MIC<sub>50</sub> はそれぞれ 3.13, 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> はいずれも 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。VCM では MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.39, 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。RFP では 0.2  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度にすべての株が分布した (Fig. 7)。

2. ペニシリン耐性株への抗菌力

ペニシリン耐性株の主な薬剤に対する抗菌力を検討した。PCG の感受性で中等度耐性株と高度耐性株別にみみると、PCG の MIC が高い群で他の薬剤にたいする MIC も高かった。セフェム系薬では CZON, CPR が比較的良好な抗菌力を示した。VCM, RFP はともに全株が感性株で狭い範囲にすべての株が分布した。カルバベネム系薬は他の  $\beta$ -ラクタム薬に比し良好な抗菌力であった (Tables 1, 2)。

3. ペニシリン耐性株の年次推移

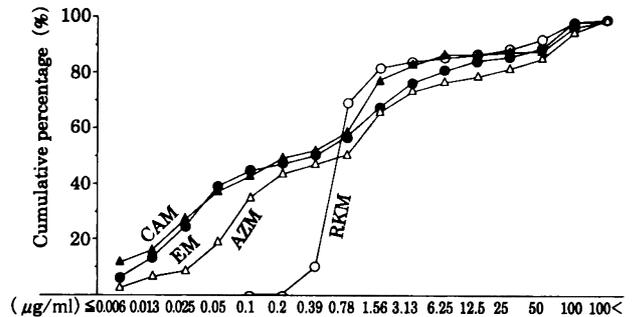


Fig. 6. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* to erythromycin (EM), rokitamycin (RKM), clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM) (Inoculum size 10<sup>6</sup> cfu/ml).

Table 1. Susceptibilities of penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* to  $\beta$ -lactams

|      | ≤0.006 | 0.013 | 0.025 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 100< | Total |
|------|--------|-------|-------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|-------|
| CTX  |        |       | 3     | 5    | 3   | 7   | 5    | 4    | 1    | 1    |      |      |    |    |     |      | 29    |
|      |        |       |       |      |     |     | 7    | 32   | 5    |      |      | 1    |    |    |     |      | 45    |
| CTRX |        |       | 1     | 7    | 4   | 3   | 6    | 6    | 1    |      |      |      |    |    |     |      | 28    |
|      |        |       |       |      |     |     | 5    | 35   | 4    | 1    |      |      |    |    |     |      | 45    |
| CZON |        | 1     | 8     | 2    | 6   | 6   | 4    | 2    |      |      |      |      |    |    |     |      | 29    |
|      |        |       |       |      | 1   | 6   | 33   | 5    |      |      |      |      |    |    |     |      | 45    |
| FMOX | 1      |       |       |      |     | 10  | 5    | 7    | 3    | 3    |      |      |    |    |     |      | 29    |
|      |        |       |       |      |     | 1   |      |      | 1    | 12   | 26   | 2    | 3  |    |     |      | 45    |
| CPR  | 2      |       | 3     | 5    | 2   | 10  | 4    | 1    | 1    |      |      |      |    |    |     |      | 28    |
|      |        |       |       |      |     | 1   | 23   | 20   |      | 1    |      |      |    |    |     |      | 45    |
| CZOP | 1      |       |       | 4    | 5   | 4   | 5    | 4    | 4    | 1    |      |      |    |    |     |      | 28    |
|      |        |       |       |      |     |     |      | 18   | 25   | 1    |      | 1    |    |    |     |      | 45    |
| CFLP | 1      | 2     | 5     | 2    | 3   | 8   | 7    |      |      |      |      |      |    |    |     |      | 28    |
|      |        |       |       |      |     | 11  | 30   | 3    | 1    |      |      |      |    |    |     |      | 45    |

Upper letters: benzylpenicillin 0.1 ≤ MIC < 1.56, Lower letters: benzylpenicillin 1.56 ≤ MIC

CTX: cefotaxime, CTRX: ceftriaxone, CZON: cefuzonam, FMOX: flomoxef, CPR: cepirome, CZOP: ceftazidime, CFLP: cefturoxime

Table 2. Susceptibilities of penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* to other drugs

|      | ≤0.006 | 0.013 | 0.025 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 100< | Total |
|------|--------|-------|-------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|-------|
| IPM  | 8      | 9     | 4     | 4    | 2   | 2   |      |      |      |      |      |      |    |    |     |      | 29    |
|      | 2      |       |       |      | 9   | 28  | 3    | 3    |      |      |      |      |    |    |     |      | 45    |
| PAPM | 13     | 9     | 3     | 3    | 1   |     |      |      |      |      |      |      |    |    |     |      | 29    |
|      | 2      |       |       | 29   | 9   | 3   | 2    |      |      |      |      |      |    |    |     |      | 45    |
| MEPM | 3      | 3     | 4     | 9    | 5   | 2   | 3    |      |      |      |      |      |    |    |     |      | 29    |
|      | 1      | 1     |       |      |     | 2   | 35   | 4    | 2    |      |      |      |    |    |     |      | 45    |
| BIPM | 4      | 5     | 5     | 8    | 4   | 2   | 1    |      |      |      |      |      |    |    |     |      | 29    |
|      | 1      | 1     |       |      | 1   | 29  | 8    | 4    | 1    |      |      |      |    |    |     |      | 45    |
| VCM  |        |       |       |      |     |     | 1    | 19   | 9    |      |      |      |    |    |     |      | 29    |
|      |        |       |       |      |     |     | 1    | 30   | 12   | 2    |      |      |    |    |     |      | 45    |
| RFP  | 2      |       |       |      |     |     |      |      |      |      |      |      |    |    |     |      | 28    |
|      |        |       | 2     | 1    | 16  | 7   |      |      |      |      |      |      |    |    |     |      | 45    |
|      |        |       | 2     | 5    | 24  | 14  |      |      |      |      |      |      |    |    |     |      | 45    |

Upper letters: benzylpenicillin  $0.1 \leq \text{MIC} < 1.56$ , Lower letters: benzylpenicillin  $1.56 \leq \text{MIC}$

IPM: imipenem, PAPM: panipenem, MEPM: meropenem, BIPM: biapenem, VCM: vancomycin, RFP: rifampicin

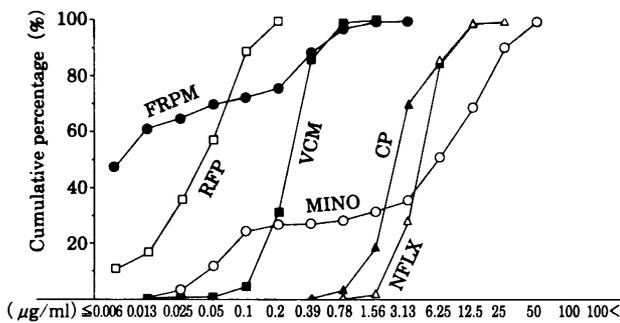


Fig. 7. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* to flopenem (FRPM), chloramphenicol (CP), minocycline (MINO), norfloxacin (NFLX), vancomycin (VCM), rifampicin (RFP) (Inoculum size  $10^6$  cfu/ml).

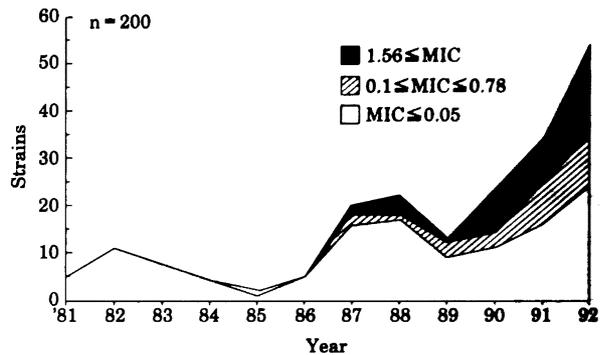


Fig. 8. Yearly changes in susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to benzylpenicillin.

全 200 株で各年の耐性株の増減を検討した。85 年に  $0.1 \mu\text{g/ml}$  の株が 1 株みられているが、高度耐性株の出現は 87 年からで、その後年毎に中等度、高度耐性株とも増加している。耐性株全体および高度耐性株の割合は 91 年でそれぞれ 52.9%, 29.4%, 92 年はそれぞれ 55.6%, 35.2%であった (Fig. 8)。

#### 4. 検体別耐性率

分離由来検体別に耐性株の割合を比較検討した。それぞれの耐性株/全体株数 (耐性率; 95%信頼限界) は、咽頭・呼吸器 60/143 (42.0%; 33.76~50.49), 膿・耳漏・眼脂 9/24 (37.5%; 18.80~59.41), 髄液 2/17 (11.8%; 1.46~36.44), 血液・胸水 2/10 (20.0%; 2.52~55.61) で分離部位別では有意差を示すことはできなかった。

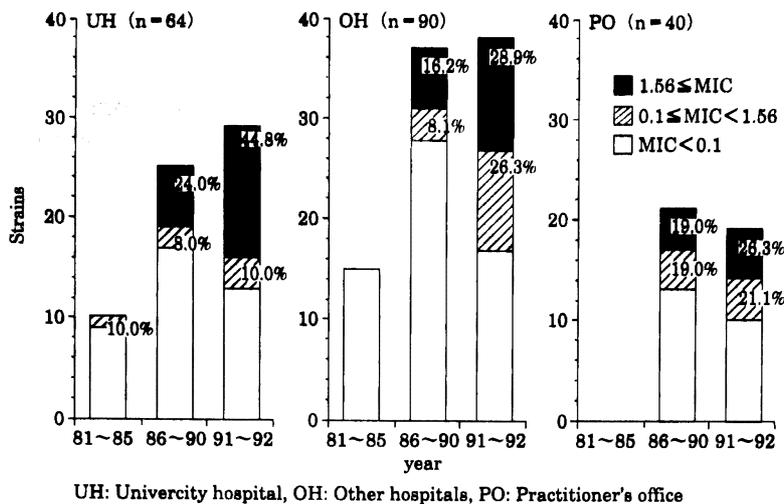
#### 5. 施設差

由来施設を大学病院 (UH: university hospital), 20 床以上を有する関連病院 (RH: riffered hospital), 小児科開業医外来 (PO: practitioner's office) の 3 群に分け、期間を 81~85, 86~90, 91~92 年と 3 期に分けて比較した。81 年から 85 年では、UH 由来の株で 1

株のみ MIC  $0.1 \mu\text{g/ml}$  の株がみられているが、そのほかにはペニシリン感性株であった。86~90 年にはいずれの群でも中等度耐性、高度耐性株ともにみられ、3 施設群間で差は認めなかった。91 年以降では UH で他の 2 施設群に比し高度耐性株の割合が多い傾向はみられたが、MIC が  $0.1 \mu\text{g/ml}$  以上の株全体では UH 55.1%, RH 55.2%, PO 47.4%と有意差は認められなかった。3 施設群ともに後期になるほど高度耐性株、中等度耐性株ともその割合は増加傾向がみられた。RH, PO 群での耐性株の各由来施設を検討すると、数値的に評価は困難であるが、両群ともに種々の病院あるいは診療所より分離され、耐性株分離は特定の施設より多く分離されることなく、その頻度の偏りはみられなかった (Fig. 9)。

### III. 考 察

*S. pneumoniae* は呼吸器感染症、中耳炎の原因菌として重要であるばかりでなく、小児敗血症の全国集計ではグラム陽性菌全体の 16.3%, 全原因菌の 7.4%を占める主要菌である<sup>9)</sup>。また特に小児科領域では細菌性髄膜炎の起炎菌としてインフルエンザ菌に次いで多く、全体の 15.5%を占めている<sup>9)</sup>。成人では呼吸器感染症



UH: University hospital, OH: Other hospitals, PO: Practitioner's office  
 Fig. 9. Yearly changes in benzylpenicillin resistant strains in each type of institution.

の原因菌としての *S. pneumoniae* の頻度は 1971 年以降減少したが<sup>7)</sup>, 85 年より増加したと報告されている<sup>8)</sup>。1967 年にオーストラリアでペニシリン耐性 *S. pneumoniae* が分離され<sup>9)</sup>, 1974 年に米国でペニシリン耐性株髄膜炎が報告されて以後<sup>10)</sup>, 世界各国で認められ我が国でも 1988, 1989 年にペニシリン耐性株の髄膜炎が報告された。以後国内外において 3 世代セフェム剤による治療無効例が報告されている<sup>11-13)</sup>。

今回の調査では PCG に対する MIC 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株は 74 株 (37.0%), うち高度耐性株は 22.5% で, ペニシリン耐性株は他の抗菌薬に対しての MIC も高く, 多剤耐性化傾向を示した。

ペニシリン系薬では, CVA/AMPC が今回検討した他のペニシリン系薬よりも良好で, セフェム系薬では, CCL, CFIX の抗菌力は低く, CFTM, CPDX, CFPN の新セフェム系経口薬は, ペニシリン系薬と同等か, それ以上の抗菌力を示した。したがって経口  $\beta$ -ラクタム薬の選択では CVA/AMPC, CFTM, CPDX, CFPN が考慮される。また, セフェム系注射薬では CTX, CTRX, CZON, CPR, CFLP が良好で, 中枢神経以外の感染症では, 耐性菌による場合の選択薬剤と思われた。カルバペネム系薬では 4 薬剤ともに抗菌力は良好で, 特に PAMP がもっとも良く, 中枢神経感染症を含むペニシリン耐性株による重症感染症での有効性が示唆される。しかし, 耐性株による中枢神経感染症に対しての投与では動物実験での有効性の確認が必要である。マクロライド系薬では,  $\beta$ -ラクタム薬と比べて抗菌力は乏しく, *S. pneumoniae* 感染症に対する治療には注意を要する。ペネム系薬の FRPM は良好で, 今後の臨床応用が期待される。また, VCM, RFP はともに良好で, 耐性株による重症感染症, あるいは難事例に投与され得る。

今回対象とした *S. pneumoniae* の耐性株の分離頻度は 1987 年以降年毎に増加しており, Yoshida ら<sup>14)</sup> も同様の報告をしている。検体別耐性率では差がなく, 髄液, 血液, 胸水では 27 株中 4 株が耐性を示し, これら重症感染症では耐性株を念頭に置いた初期治療が必要である。

*S. pneumoniae* の耐性機構は PBP (Penicillin-Binding Protein) の変化であり<sup>15)</sup>, 耐性菌の増加は抗菌薬が広く使用されたことにその一因があると考えられている<sup>16)</sup>。今回調査した大学病院 (UH), 関連病院 (OH), 小児科開業医 (PO) の 3 施設群間での比較では耐性株の分離率に違いは認められず, 第一線診療の場での耐性株の分離は憂慮される。同じ施設群間での *Staphylococcus aureus* 456 株の分離状況を比較検討すると, MRSA の分離率は UH 50.7%, OH 28.3%, PO 8.3% の順で優位差をもって高く<sup>17)</sup>, 今回の *S. pneumoniae* での調査結果とは異なっていた。*S. pneumoniae* の耐性株の増加背景は, MRSA の分離増加の責任薬剤とは趣を異にしていることが示唆された。

*S. pneumoniae* の耐性株が臨床的にもっとも問題になるのは, 化膿性髄膜炎の治療と考えられる。疾患の重篤性, 治療の緊急性より, 分離菌の薬剤感受性の確認は迅速に行わなければならない, 髄液腔より徐菌するには MIC の 10 倍程度の十分な髄液中濃度を得ることが必須である<sup>18)</sup>。Friedland ら<sup>3)</sup> はペニシリンに対する感受性から髄膜炎の初期治療薬である CTX, CTRX の MIC を推定するのは困難で, 分離株のセフェム系薬の MIC が測定されるべきであると述べている。また今回, VCM と RFP の MIC はともに全株が感性で, 治療あるいは併用薬剤としての効果が期待され, ペニシリン高度耐性の株, あるいは CTX, CTRX の MIC が 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以上の株では, これら単剤でなく, RFP, VCM

との併用療法が勧められている。耐性株のスクリーニングには、オキサシリン 1 $\mu$ g 濃度ディスクの使用が推奨されており<sup>19, 20)</sup>、最近 E-TEST の有用性が報告されている<sup>21)</sup>。今回、感受性結果よりカルバペネム系薬の投与が選択されるが、現在市販されている IPM/CS は痙攣誘発が報告されており、中枢神経感染症では投与しにくい<sup>22)</sup>。したがって、化膿性髄膜炎の初期治療薬として、ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* を考慮すれば、CTX あるいは CTRX に VCM の併用、あるいは現時点で市販の PAMP/BP の投与が考えられる。しかし、VCM はペニシリン耐性の *S. pneumoniae* に対し、保険適用ではなく、PAMP/BP は IPM/CS より痙攣誘発が少ないといわれているが、慎重な投与が必要である。

#### 文 献

- 1) Bergey's manual of systematic bacteriology, Vol. 2 (Holt JG ed.), p. 1052, Williams & Wilkins, Baltimore, 1986
- 2) 柳瀬杉夫, 降井佐太郎, 田辺巖: 肺炎球菌のラテックス凝集反応による同定。最新検査 4: 103~106, 1986
- 3) Friedland I R, Istre G R: Management of penicillin-resistant pneumococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 11: 433~435, 1992
- 4) 藤井良知: 新しい抗生剤の選択—続出する新抗生剤への対処はどうするか—。小児科 MOOK 53 小児期最新抗菌剤療法 (藤井良知編), 金原出版, 東京, p1~18, 1988
- 5) 藤井良知, 西村忠史: 小児敗血症の現況 (1980~1984) 第 1 報 本邦 48 施設におけるアンケート調査成績年度, 年齢, 頻度並びに原因菌について。感染症誌 60: 7~14, 1986
- 6) 藤井良知, 平岩幹男, 野中千鶴, 小林 裕: 本邦における 1979 年以降 6 年間の小児細菌性髄膜炎の動向 第 1 報 起炎菌について。感染症誌 60: 592~601, 1986
- 7) 松本慶蔵, 工藤和治, 隆杉正和: 呼吸器感染症の起炎菌の流れとその意義。臨床成人病 13: 959~964, 1983
- 8) 西岡きよ, 萩原央子, 丹野恭夫, 滝島 任: 近年の呼吸器感染症原因菌の動向と *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* および *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* の抗生剤感受性—1987~1989 年の年間の検討—。Chemotherapy 39: 443~451, 1991
- 9) Hansman D, Bullen M M: a resistant pneumococcus. *Lancet* 2: 264~265, 1967
- 10) Naraqui S, Kirkpatrick G P, Kabins S: Relapsing pneumococcal meningitis: isolation of an organism with decreased susceptibility to penicillin G. *J Pediatr* 85: 671~673, 1974
- 11) Bradley J S, Connor J D: Ceftriaxone failure in meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* with reduced susceptibility to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Infect Dis J*. 10: 871~873, 1991
- 12) Sloas M M, Barrett F F, Chesney P J, English B K, Hill B C, Tenover F C, Leggiadro R J: Cephalosporin treatment failure in penicillin- and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 11: 662~666, 1992
- 13) 米見京子, 他: ペニシリン耐性肺炎球菌髄膜炎の 1 例と小児より分離された肺炎球菌抗生剤感受性の検討。感染症誌 64: 725~733, 1990
- 14) Yoshida R, et al.: Trends in Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 1196~1198, 1995
- 15) Neu H C: Changing mechanisms of bacterial resistance. *Am. J. Med.* 77: 11~23, 1984
- 16) 小栗豊子: 肺炎球菌の臨床細菌学的研究。臨床材料からの検出状況, 菌型分布, 薬剤感受性の推移, 特に  $\beta$ -ラクタム剤耐性菌について。Jap. J. Antibiotics. 39: 783~806, 1986
- 17) 吉永陽一郎: 小児の皮膚軟部組織感染症より分離した黄色ブドウ球菌—35 抗菌剤の薬剤感受性, コアグラゼ型別—。久留米医学会雑誌 54: 927~941, 1991
- 18) McCracken G H Jr., Sakata Y: Antimicrobial therapy of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* strains with different susceptibilities to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 27: 141~145, 1985
- 19) Thornsberry C, Swenson J: Antimicrobial susceptibility tests for *Streptococcus pneumoniae*. *Lab Med* 11: 83~86, 1980
- 20) Feigin R D, McCracken G H Jr., Klein J O: Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 11: 785~814, 1992
- 21) Ngui-Yen J H, Bryce E A, Porter C, Smith J A: Evaluation of the E Test by Using Selected Gram-Positive Bacteria. *J. Clin. Microbiol* 30: 2150~2152, 1992
- 22) 砂川慶介: イミペネム (チエナム) による中枢神経障害。小児科 33: 277~282, 1992

Antibiotic susceptibilities and epidemiological studies of  
*Streptococcus pneumoniae* isolated from children

Yoichiro Yoshinaga<sup>1)</sup>, Takayuki Maruoka<sup>1)</sup>, Kensuke Nagai<sup>1)</sup>, Syuzi Yamada<sup>1)</sup>,  
Takashi Yamada<sup>1)</sup>, Naoki Tumura<sup>1)</sup>, Sinichiro Oki<sup>1)</sup>, Yasutaka Sakata<sup>1)</sup>,  
Kaoru Tominaga<sup>1)</sup>, Hirohisa Kato<sup>1)</sup> and Takasi Motohiro<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine, 67 Asahimachi,  
Kurume-shi, Fukuoka 830, Japan

<sup>2)</sup> The Yuhkari Gakuen Institution for handicapped children-shi

We examined the susceptibilities to antimicrobial agents of *Streptococcus pneumoniae* (200 strains) isolated from children in Kurume University Hospital (UH), referring hospitals (RH) and practitioner's offices (PO) from January 1981 to December 1992. Seventy four strains (37.0 %) were resistant to benzylpenicillin (PCG) ( $MIC \geq 0.1 \mu\text{g/ml}$ ) and highly-resistant strains ( $MIC \geq 1.56 \mu\text{g/ml}$ ) accounted for 22.5 % of the total. No strains were resistant to four carbapenems (imipenem, meropenem, panipenem, biapenem), vancomycin and rifampicin. The first strain of penicillin-resistant strain in UH was isolated in 1985, and those were progressively increased with years. There were no significant differences in the ratio of the resistant strains among specimens or among institutions (UH, RH, PO). From our results it is considered that antibiotics for bacterial meningitis due to penicillin-resistant *S. pneumoniae* at present time are either panipenem/betamipron or combination of cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin.