

【原著・臨床】

各種抗菌薬に対する肺炎球菌の感受性と臨床症状との関係

斉藤利雄[#]・森川嘉郎

淀川キリスト教病院小児科

[#]現: 国療刀根山病院神経内科*

(平成9年4月28日受付・平成9年7月24日受理)

当院で肺炎球菌が分離された62症例を、28例の肺炎球菌感染症群と34例の健康保菌者群に分け、肺炎球菌の各種抗菌薬に対する感受性分布、累積を検討した。抗菌薬は penicillin G, oxacillin, ampicillin, erythromycin, minocycline, vancomycin を用いた。両群に明らかな感受性分布の差は認められなかった。耐性菌のため感染症状が悪化しているとは考えられず、肺炎球菌による気道感染は、適切な抗菌薬投与で十分治療可能と考えられた。

Key words: ペニシリン耐性肺炎球菌, 健康保菌者, MIC

1976年南アフリカでペニシリン耐性肺炎球菌による髄膜炎の難治例とその流行が報告されて以来¹⁾、我が国でも1988年以降、耐性肺炎球菌の分離が多く報告されている。本院でのペニシリン高度耐性肺炎球菌分離率は30%に達しているが、本研究では肺炎球菌感染症患者から分離された肺炎球菌と健康保菌者から分離された肺炎球菌の各種抗菌薬に対する感受性の違いについて検討した。さらに呼吸器基礎疾患を持っている群で検出された肺炎球菌の特徴について検討した。

I. 材料と方法

1993年11月から95年3月までの17か月間に肺炎球菌が分離された62例(0~90歳, 平均37.7歳)を対象とし、CRPが2.0 mg/dl以上あるいは白血球数が10,000/mm³以上の細菌感染を有すると考えられる患者28例と、検査所見陰性の健康保菌者34例の2群に分けて検討した。

MIC測定条件は、分離菌を5%馬血液寒天培地で37度10%CO₂, 20時間前培養し、McFarland 0.5に浮遊、これを10倍希釈し、最終接種菌量を約5×10⁴ cfu/wellに調整した。測定培地は馬溶血液を2%に添加したMueller Hinton Brothを使用した。供試抗菌薬は penicillin G (PCG), oxacillin (MIPIC), ampicillin (ABPC), erythromycin (EM), minocycline (MINO), vancomycin (VCM) を用いた。

NCCLSの基準によって penicillin G でのMICが0.125 μg/ml以上をペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP), 0.125 μg/ml未満をペニシリン感受性肺炎球菌 (PSSP) と判定した²⁾。他の抗菌薬については、MIPICで2.0 μg/ml以上, ABPCで0.25 μg/ml以上, EMで1.0 μg/ml以上, MINOで1.0 μg/ml以上, VCMで2.0

μg/ml以上を各々の耐性菌とした³⁻⁵⁾。

感染症を有する群と健康保菌者群についてMIC分布、累積を調べた。また、気道より菌の分離された慢性閉塞性肺疾患、気管支拡張症、陈旧性結核、肺癌などの呼吸器基礎疾患を持つ患者について、PRSP, PSSPの分離状況を調べた。統計学的処理にはZ検定を行い、有意水準0.01で検討した。

II. 結果

肺炎球菌が分離された検体は、患者では咽頭粘液、喀痰などの気道由来がほとんどを占め、保菌者では気道のほかに耳からも5株分離された (Table 1)。感染症は、肺炎、気管支炎などの気道感染症26例、中耳炎2例などで、髄膜炎は含まれなかった。すべて治癒した症例であった。

抗菌薬の感受性分布は以下の通りである。β-ラクタム系薬では、PCG, ABPCは二峰生の感受性分布を示したが、MIPICでは明らかでなかった (Figs. 1~3)。各々の耐性菌分離率は、PCGで保菌者32%に対し患者26%, ABPCで保菌者46%に対し患者26%, MIPICで保菌者29%に対し患者29%で、患者に耐性菌が多くみられることはなかった。EMの感受性分

Table 1. Source of the specimens

		carriers	patients
respiratory tract	throat	9	9
	sputum	15	16
	rhinorrhea	2	2
ophthalmorrhea		3	
otorrhea		2	
others		3	1
Total		34	28

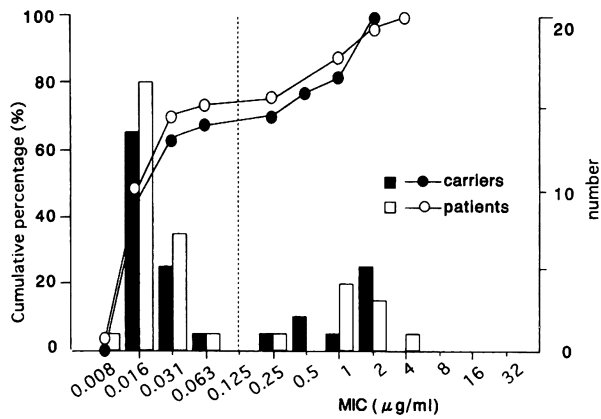


Fig. 1. MIC of penicillin G against *Streptococcus pneumoniae*.

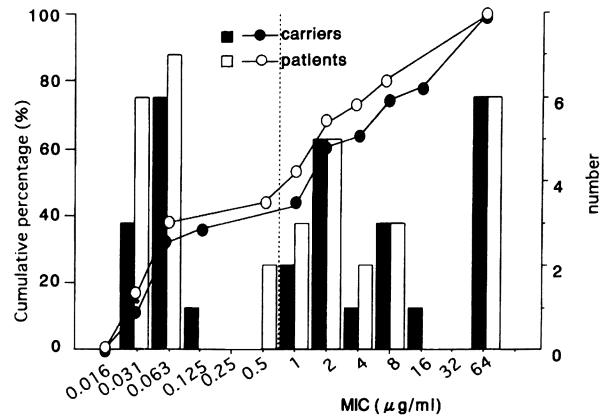


Fig. 4. MIC of erythromycin against *Streptococcus pneumoniae*.

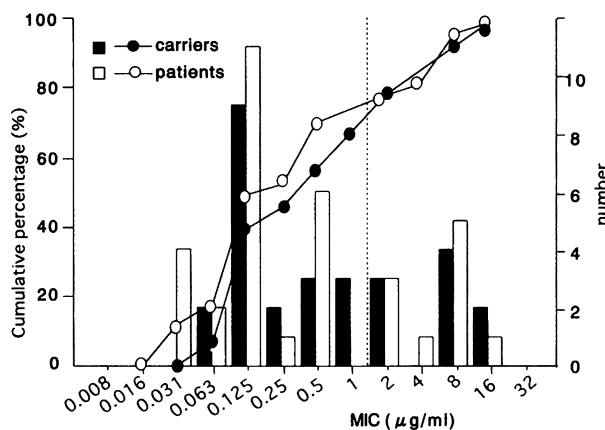


Fig. 2. MIC of oxacillin against *Streptococcus pneumoniae*.

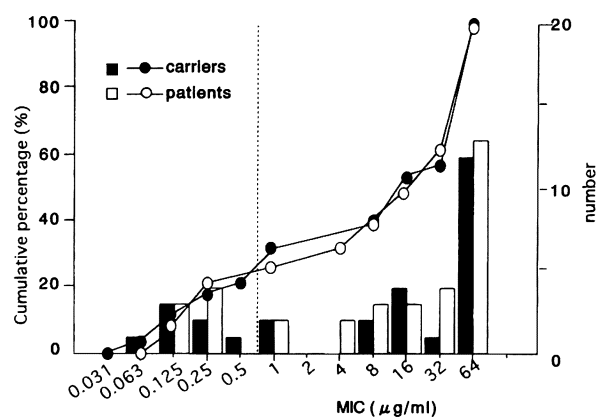


Fig. 5. MIC of minocycline against *Streptococcus pneumoniae*.

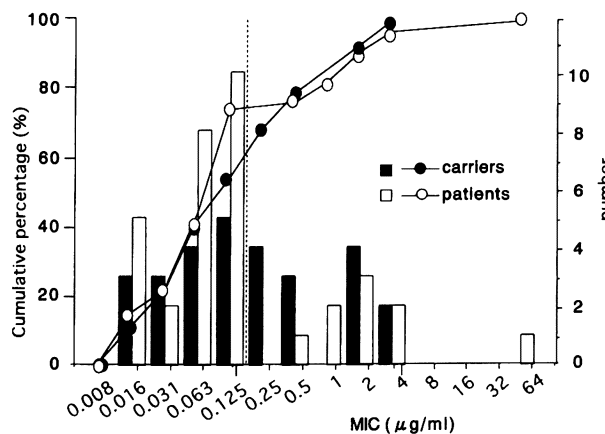


Fig. 3. MIC of ampicillin against *Streptococcus pneumoniae*.

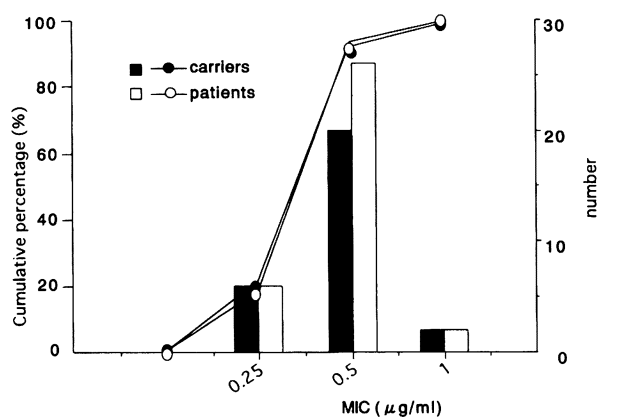


Fig. 6. MIC of vancomycin against *Streptococcus pneumoniae*.

布は大きく3群に別れたが、耐性菌分離率は保菌者57%、患者44%であった (Fig. 4)。MINOは二峰性の感受性分布を示し、64 $\mu\text{g/ml}$ の高度耐性菌も多くみられた (Fig. 5)。VCMでは耐性菌は分離されなかった (Fig. 6)。保菌者、患者群間で、VCMを除く各種抗菌薬の耐性菌分離率に有意差を認めなかった。

Fig. 7に気道より菌の分離された、呼吸器基礎疾患非合併例38例のPRSP, PSSP分離率を示した。保菌者、患者群間にPRSP, PSSP分離率の有意差を認めなかった。呼吸器基礎疾患合併例は15例であったが (Fig. 8)、患者群ではPRSPは1株しか分離されなかったのに対し、PSSPは8株分離された。保菌者群ではPSSPとPRSPの分離率は同じであった。

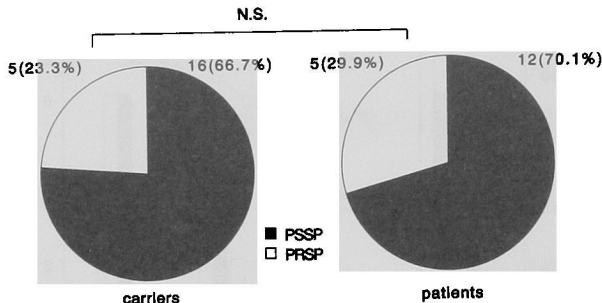


Fig. 7. Percentages of PRSP and PSSP isolated from the upper respiratory tract of patients without primary respiratory disease. There was no statistic significance in percentage of PRSP between the two groups ($p < 0.01$).

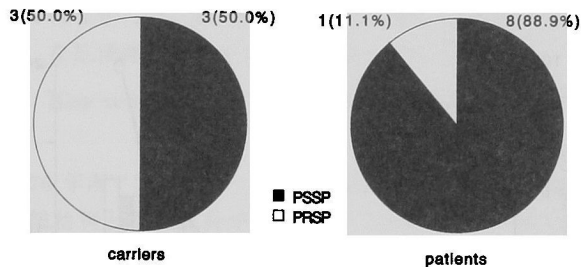


Fig. 8. Percentages of PRSP and PSSP isolated from the upper respiratory tract of patients with primary respiratory disease. In the group of carriers, percentages of PRSP and PSSP were same. In the group of patients, only one culture of PRSP was isolated.

III. 考 察

肺炎球菌は市中肺炎の起炎菌としてもっとも頻度が高く、基礎疾患を持たない成人肺炎の起炎菌、呼吸器疾患二次感染増悪時起炎菌として検出されることが多い^{6,7)}。ヒトの常在菌であり⁸⁾、鼻腔、上咽頭、喉頭等の呼吸器に親和性が強く、ウイルス感染などで気道粘膜が障害され免疫能が低下した場合、宿主の状態によって気道感染症や髄膜炎の原因菌となる⁹⁾。したがって、肺炎球菌が気道から分離されても起炎菌と断定することはできず、臨床症状、検査所見などを参考に感染性を決定する。

検体採取は、熱発など何らかの感染症状が認められたために施行された。本研究では、検体より肺炎球菌が分離され、CRP 陽性、白血球増多がみられた症例を感染症群、肺炎球菌は分離されたが検査で陽性所見のみられない症例を健康保菌者とした。他菌種が同時分離された検体もいくつかあったが、菌量が少なく肺炎球菌感染症の検討には影響がないとして扱った。

Figs. 1~6 において、感染症群と健康保菌者の各種抗菌薬に対する感受性の累積曲線はほとんど重なっていた。両群に明らかな感受性の差は認められず、感染症群に耐性菌が多いとはいえなかった。呼吸器基礎疾患合併例の PSSP と PRSP の分離数は、感染症群の

PRSP の分離数が保菌者より少なかった。また、検討した症例の予後はすべて良好であった。これらは抗菌薬に対する感受性と感染性とは関係がないことを意味している。

PBP 変異による β -ラクタム多剤耐性はペニシリン耐性口腔連鎖球菌の PBP 遺伝子の DNA が肺炎球菌に取り込まれたためといわれている^{9,10)}。今回検討した β -ラクタム系薬のうち、MPIPC では、MIC が $16 \mu\text{g/ml}$ といった高度耐性を示す菌も存在するが、PCG, ABPC に対する MIC は高くても $4 \mu\text{g/ml}$ 程度であった。気道感染症では抗生剤の組織移行性は良好であり、これらの抗菌薬は常用量投与で組織内濃度が MIC を超えるため、治療抵抗性であることは少ないと考えられる。

従来より肺炎球菌感染に使用されてきた EM は静菌作用が主であり、その耐性は 23SrRNA のアデニン残基がジメチル化され耐性リボソームが産生されるためといわれている¹¹⁾。今回の検討でも EM の耐性菌分離率は 50% 前後と高く、MIC が $64 \mu\text{g/ml}$ の菌が耐性菌の 30% 以上を占めていた。また、MINO の耐性は、tetracycline と同様に *tetM* 遺伝子に支配される蛋白レベルでの耐性であり⁵⁾、1980 年代から耐性率は高いといわれている。今回の検討でもその傾向は同様であった。これらのことより、EM, MINO の肺炎球菌に対する有用性は失われつつあると考えられ、これらの薬剤の使用、選択には慎重であるべきであろう。

VCM の作用は静菌的であり、喀痰への移行性も不良であるが、今回の検討と同様に耐性菌分離の報告はない。現在のところ肺炎球菌感染症に保険適用はないが、治療抵抗性の場合には VCM の使用も一つの選択であると考えられる。

多くの医療機関でペニシリン耐性肺炎球菌が増加しているが、髄膜炎のように薬剤の組織移行性が不良のため、病巣での薬剤濃度が低い特殊な疾患で本菌が起炎菌になれば致命的になることがあるが、気道感染症の起炎菌であるなら、適切な抗菌薬を選択しさえすれば治療に難渋することは少なく、日常臨床で治療上問題になることは少ないと考えられる。

文 献

- 1) Jacobs M R, Koornhof H J, Robins-Browne R M, et al.: Emergence of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med* 299: 735, 1978
- 2) National Committee for Clinical Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 3rd Ed, Approved standards, NCCLS, villanova, 1993
- 3) 菅野治重: 耐性菌による呼吸器感染症をどのように理解し、対処したらよいか ペニシリン耐性肺炎球菌。 *Medical Practice* 12: 1445~1448, 1995
- 4) 後藤陽一郎: penicillin G 低感受性菌/耐性菌検出状況—大学病院における検出状況。 *臨床微生物* 22: 153~158, 1995

- 5) 紺野昌俊, 生方公子: ペニシリン耐性肺炎球菌, 協和企画通信, 東京, 1997 611~614, 1994
- 6) 中村紘一郎, 坪井永保: 呼吸器感染症の診断 治療の基本的な考え方と進め方。Medical Practice 12: 1382~1394, 1995 9) 田村 淳: PBP による β -ラクタム薬耐性。化学療法の領域 7: 1221~1226, 1996
- 7) 二木芳人: 内科領域—慢性気道感染症。臨床微生物 22: 177~181, 1995 10) Spratt B G: Resistance to antibiotics mediated by target alternations. Science 264: 388~393, 1994
- 8) 松本慶蔵: 肺炎球菌感染症—総論。化学療法の領域 4: 625~631, 1994 11) 田村 淳, 清水博之, 井上松久: 肺炎球菌の薬剤耐性機序。化学療法の領域 4: 625~631, 1994

Relation between the antibiotic sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* and clinical symptoms

Toshio Saito^{1,2)} and Yoshiro Morikawa¹⁾

¹⁾Yodogawa Christian Hospital Department of Pediatrics

²⁾Toneyama National Hospital Department of Neurology, 5-1-1 Toneyama, Toyonaka, Osaka, Japan

Sixty-two cases in which *Streptococcus pneumoniae* were isolated in our hospital were divided into two groups: a group of patients with *S. pneumoniae* infection and a group of healthy carriers. No clear differences in the distribution and the cumulative percentage of the MIC against penicillin G, oxacillin, ampicillin, erythromycin, minocycline, vancomycin were found between the two groups. There was no significant relation between the antibiotic sensitivity of *S. pneumoniae* and the clinical symptoms. Respiratory tract infections caused by *S. pneumoniae* could be treated effectively by regularly used antibiotic.