

ラジオNIKKEI ■ 放送 毎週水曜日 20:10~20:25

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2013年11月20日放送

「小児科領域の肺炎球菌とインフルエンザ菌の耐性」

太田記念病院長
佐藤 吉壮

はじめに

肺炎球菌とインフルエンザ菌は小児科領域の細菌感染症の主要な原因菌であり、ときに髄膜炎や敗血症などの極めて重篤な疾患を引き起こすことがあります。これらの治療に対しては、診断当初からの適切な抗菌薬の投与が必須ですが、近年、penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (以下 PISP と略します) や penicillin-resistant *S. pneumoniae* (以下 PRSP と略します)、 β -lactamase-negative-ampicillin-resistant *H. influenzae* (以下 BLNAR と略します) などの薬剤耐性菌により、しばしば治療に難渋することが見受けられます。

我々は小児科領域における感染症原因菌の抗菌薬耐性の現状を調査し、耐性菌による感染症に対する適切な抗菌薬の選択及び耐性菌の増加の防止を目的として小児科領域耐性菌研究会を組織し 2000 年からサーベイランスを実施してきました。その調査結果は、小児科領域の感染症治療における適切な抗菌薬を選択するための重要な情報として広く活用されております。本日はその成績を中心にお話しさせていただきます。

ペニシリン耐性肺炎球菌

はじめにペニシリン耐性肺炎球菌について述べます。

近年、PISP や PRSP においてセフェム系やカルバペネム系抗菌薬にも感受性の低下が報告されており、小児の呼吸器感染症や耳鼻感染症の治療を難渋させる要因の一つになっています。

1994年に、米国 National Committee for Clinical Laboratory Standards (現 Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI) は、ペニシリン G (PCG) の MIC から、 $2.0 \mu\text{g/mL}$ 以上を PRSP、 $0.1\sim 1.0 \mu\text{g/mL}$ を PISP、 $0.06 \mu\text{g/mL}$ 以下を penicillin sensitive *S. pneumoniae* (以下 PSSP と略します) といたしました。その後 2008 年に CLSI は、本来の細菌性髄膜炎の治療効果を前提とした目的に合致するように耐性の基準を改訂しました。髄膜炎では PCG の MIC が $0.06 \mu\text{g/mL}$ 以下を感受性、 $0.12 \mu\text{g/mL}$ 以上を耐性とし、髄膜炎以外の感染症で注射用抗菌薬を使用する時には $2 \mu\text{g/mL}$ 以下を感受性、 $4 \mu\text{g/mL}$

を中等度耐性、8 μg/mL 以上を耐性と変更いたしました。今回は2008年以前のデータとの比較のため、あえて旧基準で検討しております。

2012年の小児科領域耐性菌研究会のデータをお示しいたします。対象材料は、2012年1月から6月に小児科領域耐性菌研究会に参加した全国の22施設に

において、0歳から14歳の小児の呼吸器感染症(上気道炎、気管支炎、肺炎)、髄膜炎、敗血症患者等の後鼻腔ぬぐい液、上咽頭粘液、喀痰、咽頭粘液、血液、耳漏、髄液及び鼻腔より臨床分離された肺炎球菌370株で、各施設において分離された菌株をマイクロバンクにて凍結保存後、北里大学抗感染症薬研究センターにて再同定し、薬剤感受性測定を行いました。

感受性の測定はCLSI標準法に準拠した微量液体希釈法により Minimum inhibitory concentration (以下MICと略します)を測定いたしました。

肺炎球菌370株に対するPCGのMIC分布から、PSSPは187株(50.5%)、PISPは145株(39.2%)、PRSPは38株(10.3%)であり、PISP+PRSPで49.5%(183/370株)でした。

経口α-ラクタム系薬剤のMIC₉₀はPISPではTBPMが≤0.06 μg/mLで最も低く、次いでCDTR及びFRPMが0.5 μg/mL、PCG、AMPC、CFPN及びCFTMが1 μg/mLでした。PRSPに対するMIC₉₀ではTBPMが0.125 μg/mLで最も低く、次いでFRPMが0.5 μg/mL、CDTRが1 μg/mLでした。

注射α-ラクタム系薬剤のMIC₉₀は、PISPではPAPMが0.125 μg/mL、DRPMが0.25 μg/mL、MEPM



経口用β-ラクタム 耐性別MIC₅₀、MIC₉₀

薬物	PSSP (n=187)		PISP (n=145)		PRSP (n=38)	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
PCG	≤0.06	≤0.06	0.5	1	2	2
AMPC	≤0.06	≤0.06	0.5	1	1	2
CCL	0.5	1	8	32	64	64
CDTR	0.125	0.25	0.25	0.5	0.5	1
CFPN	0.25	0.5	0.5	1	1	2
CPDX	0.25	1	1	2	2	8
CFDN	0.25	0.5	1	4	4	8
CFTM	0.125	0.5	0.5	1	1	4
FRPM	≤0.06	≤0.06	0.25	0.5	0.5	0.5
TBPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.125

μg/mL

注射用β-ラクタム 耐性別MIC₅₀、MIC₉₀

薬物	PSSP (n=187)		PISP (n=145)		PRSP (n=38)	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
ABPC	≤0.06	0.125	1	2	4	8
PIPC	≤0.06	0.125	1	2	2	4
CTM	0.25	0.25	2	4	4	8
CTRX	0.25	0.5	0.5	1	1	2
CTX	0.25	0.5	0.5	1	1	2
PAPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.125	0.125	0.25
MEPM	≤0.06	≤0.06	0.125	0.5	0.5	1
DRPM	≤0.06	≤0.06	0.125	0.25	0.25	0.5

μg/mL

が 0.5 ig / mL、CTRX 及び CTX が 1 ig / mL、PRSP に対する MIC₉₀ では PAMP が 0.25 ig / mL、DRPM が 0.5 ig / mL、MEPM が 1 ig / mL でした。

その他の系統の薬剤の MIC₉₀ は PISP、PRSP とともに GRNX が ≤0.06 ig / mL で最も低く、次いで VCM 及び TFLX が 0.25 ig / mL でした。

本研究会による 2000 年から

2010 年までの PISP+PRSP の割合は 56.2~76.9%でしたが、今回は 50%を下回りました。PRSP の割合が 10.3%と低かったことによりますが、その一つの要因として、経口 α ラクタムに偏った治療から、新しい系統の抗菌薬が使用できるようになり、選択肢が広がったことが減少に繋がったと考えます。

PRSP に対しセフェム系の薬剤には若干の感受性の低下がみられたものの、TBPM、FRPM、CDTR、PAMP、DRPM、MEPM、GRNX、VCM、TFLX の MIC₉₀ は 1 ig / mL 以下を示しており、ペネム系、カルバペネム系及びキノロン系の薬剤には感受性の低下はみられませんでした。

その他の抗菌薬 耐性別 MIC₅₀、MIC₉₀

薬物	PSSP (n=187)		PISP (n=145)		PRSP (n=38)	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
AZM	>64	>64	>64	>64	>64	>64
CAM	>64	>64	>64	>64	>64	>64
RKM	4	>32	1	>32	2	>32
VCM	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
LVFX	1	2	1	2	2	2
TFLX	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
GRNX	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06

μg/mL

インフルエンザ菌の耐性化

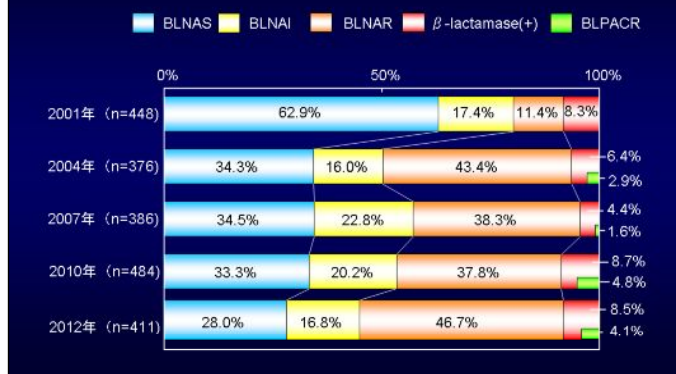
次にインフルエンザ菌について述べます。

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は、小児科領域において成人領域と同様に下気道感染症の重要な原因菌のひとつですが、乳幼児期においては敗血症、化膿性髄膜炎の原因菌として重要な菌種となります。

1980年に β -ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性株 (β -lactamase negative but ampicillin intermediate or resistant: BLNAR) が報告され、1990年代に入りその増加傾向が注目されます。これらの耐性機構はペニシリン結合蛋白の変化又は外膜透過性の変化により耐性化したと考えられています。

また、さらに新しい耐性菌として、 β -ラクタマーゼ陽性、 β -ラクタム系抗菌薬と β -ラクタマーゼ阻害剤の合剤(クラブラン酸 / アモキシシリン : CVA / AMPC) 耐性株 (β -lactamase positive

分離年別耐性菌の割合 (%)



amoxicillin clavulanate resistant : BLPACR) の出現が問題となってきています。

2012 年の小児科領域耐性菌研究会のデータをお示しいたします。2012 年に肺炎球菌同様に小児科領域耐性菌研究会において収集されたインフルエンザ菌 411 株を対象といたしました。

H. influenzae 411 株での BLNAS、BLNAI、BLNAR、BLPAR 及び BLPACR の割合は、それぞれ 115 株 (28.0%)、69 株 (16.8%)、192 株 (46.7%)、18 株 (4.4%) 及び 17 株 (4.1%) であり、BLNAI + BLNAR で 63.5% (261/411 株) でした。

経口 β -ラクタム系薬剤の BLNAI に対する MIC₉₀ では CDTR が 0.25 ig / mL、TBPM が 0.5 ig / mL、CFTM が 1 ig / mL、BLNAR に対する MIC₉₀ では CDTR が 0.5 ig / mL、CFTM 及び TBPM が 1 ig / mL でした。

注射 β -ラクタム系薬剤の BLNAI に対する MIC₉₀ では PIPC、TAZ/PIPC、CTX 及び DRPM が 0.25 ig / mL、CTX 及び DRPM が 1 ig / mL、BLNAR では PIPC 及び TAZ/PIPC が 0.25 ig / mL、CTX 及び MEPM が 0.5 ig / mL、CTX が 1 ig / mL でした。

その他の系統の薬剤の MIC₉₀ はキノロン系 (LVFX、TFLX 及び GRNX) が ≤ 0.06 ig / mL と低く、マクロライド系 (AZM、CAM 及び RKM) が 2~16 ig / mL であり、いずれの耐性菌の株に対しても同様の傾向でした。

H. influenzae では、2000-2001 年から 2004 年にかけて BLNAR が大幅に増加し (11.4%→43.4%)、その後は横ばいであること、2000-2001 年から 2004 年にかけて BLNAS が大幅に減少し

経口用 β -ラクタム薬 耐性別 MIC₅₀, MIC₉₀

	BLNAS (n=115)		BLNAI (n=69)		BLNAR (n=192)		β -lactamase(+) (n=35)	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
ABPC	0.5	2	4	16	8	16	>64	>64
CVA/AMPC	0.5	2	4	16	8	16	4	16
CCL	2	16	16	64	32	64	4	64
CDTR	≤ 0.06	≤ 0.06	0.125	0.25	0.25	0.5	≤ 0.06	0.25
CFPN	≤ 0.06	0.5	1	2	2	4	0.5	2
CPDX	≤ 0.06	2	2	8	4	8	1	4
CFDN	0.25	2	2	8	4	8	1	8
CFTM	≤ 0.06	0.25	0.5	1	0.5	1	0.125	1
FRPM	0.5	1	1	4	2	4	1	4
TBPM	≤ 0.06	0.125	≤ 0.06	0.5	0.5	1	≤ 0.06	0.5

μ g/mL

注射用 β -ラクタム薬 耐性別 MIC₅₀, MIC₉₀

	BLNAS (n=115)		BLNAI (n=69)		BLNAR (n=192)		β -lactamase(+) (n=35)	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
ABPC	0.5	1	2	2	4	8	32	>128
PIPC	≤ 0.06	0.125	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06	0.25	16	>128
TAZ/PIPC	≤ 0.06	0.125	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06	0.125
CTM	1	8	8	64	32	64	4	64
CTX	≤ 0.06	0.5	0.5	1	1	1	0.125	1
CTX	≤ 0.06	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	≤ 0.06	0.5
PAPM	0.25	1	0.5	2	1	4	0.5	4
MEPM	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.25	0.25	0.5	≤ 0.06	0.25
DRPM	≤ 0.06	0.25	0.25	1	0.5	2	0.125	1

μ g/mL

その他の抗菌薬 耐性別 MIC₅₀, MIC₉₀

	BLNAS (n=115)		BLNAI (n=69)		BLNAR (n=192)		β -lactamase(+) (n=35)	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
AZM	1	2	1	2	1	2	1	4
CAM	8	8	8	16	8	16	8	16
RKM	4	8	4	16	8	16	4	8
LVFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
TFLX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
GRNX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06

μ g/mL

(62.9%→34.3%)、その後は横ばいであることを報告しています。今回の結果では、BLNARは46.7%であり2010年(37.8%)と比較すると微増ですが、2004年と比較すると横ばいでした。

BLNAI+BLNAR及び α -ラクタマーゼ産生菌に対しMIC₉₀が1 μ g / mL以下を示した薬剤は、CDTR、CFTM、TBPM、TAZ/PIPC、MEPM、CTRX、CTX、GRNX、LVFX、TFLXであり、最も低かったのは、LVFX、TFLX及びGRNXといったキノロン系薬剤でした。キノロン系薬剤はPBPの変異の影響を受けないため、BLNARに対するMIC₅₀、MIC₉₀ともに $\leq 0.06 \mu$ g / mLと感受性が良好でした。しかし、近年、小児におけるキノロンの投与量は確実に増加しており、成人領域ではキノロン耐性 *H. influenzae* が検出されていることから、小児でのキノロン耐性菌の蔓延を阻止するためにも、これらの薬剤を適正に使用することは非常に重要と考えます。

小児感染症診療ガイドラインの改訂

小児感染症領域においては、2004年に「小児呼吸器科診療ガイドライン」、2006年に「小児急性中耳炎診療ガイドライン」などのガイドラインが発刊され、小児感染症原因菌の耐性化や小児用感染症薬上市の状況を踏まえ、前者は2007年及び2011年に、後者は2009年及び2013年に改訂されました。また、小児の市中肺炎、中耳炎や髄膜炎などの予防のため、2008年には*H. influenzae* type bの、2010年には*S. pneumoniae*のワクチンが上市され、小児科領域感染症の診療は、抗菌薬による治療から予防に少しずつシフトしております。TBPMが2009年、TFLXが2010年と新しい抗菌薬も相次いで上市され、臨床現場での治療薬選択の幅が広がりつつある一方で、臨床現場の前線にいる我々は、主要原因菌のアンチバイオグラムの実態を常に把握し、時代に即した抗菌薬の適正な使用方法を医療現場に啓発し、浸透させる必要があります。

以上、小児科領域耐性菌研究会の成績を中心に述べてまいりました。今後も小児由来感染症原因菌に対するサーベイランスを継続し、臨床現場に対して薬剤耐性に関する有用な情報を提供していくべきであると考えます。