

原 著

## 当院におけるペニシリン耐性肺炎球菌の現況

平 原 克 己\* 齊 藤 隆 生\*

当院において1996年2月から97年2月に検出された肺炎球菌臨床分離株41株のうち、19株は、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PISP, PRSP) であった。よって当院におけるPCG耐性化率は、46.3%であった。PRSPは19株中2株で、全肺炎球菌41株中4.9%であった。当院分離のペニシリン耐性肺炎球菌は、多剤耐性となっており、CCLはほぼ無効で、new oral cefemのなかでも感受性分布にかなりの差がみられた。

キーワード：ペニシリン耐性肺炎球菌、多剤耐性、MIE、CDTR-PI、CFTM-PI

### はじめに

近年、臨床分離株にしめるペニシリン耐性肺炎球菌の占める割合の加が、指摘されている<sup>1)</sup>。また厚生省薬務局が年2回出版している抗生物質感受性状況調査報告によると、肺炎球菌に対するampicillin (以下ABPCと略) の耐性率は、1993年上半期には0.0%であったものが、95年上半期には2.9%、95年下半期には3.7%、96年上半期には3.8%と上昇している<sup>2)</sup>。各病院で、院内感染対策委員会が開かれ、MRSAや、肝炎ウイルス等に対しては、マニュアルも作成され、着実に成果を上げているが、耐性肺炎球菌に対しては、関与する感染症の現状が充分には明らかにされていない。そこで我々は、当院において検出された肺炎球菌の薬剤感受性成績を検討した。

### 対象と方法

対象は、当院において1996年2月から97年2月に検出された肺炎球菌の臨床分離株41株である。分離材料は喀痰、咽頭ぬぐい液、鼻汁、耳漏である。この41株に対しbenzylpenicillin (以下PCGと略)、ABPC、cefditren pivoxil (以下CDTR-PIと略)、cefteram pivoxil (以下CETM-PIと略)、cefepime proxetil (以下CPDX-PRと略)、cefdinir (以下CFDNと略)、cefaclor (以下CCLと略)、clarithromycin (以下CAMと略)、ofloxacin (以下OFLXと略)、minocyclin (以下MINOと略) の最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration、以下MICと略) を測定した。MICの測定はフローズンプレート法を用い日本化学療法学会の定める微量液体希釈法で行った。

測定されたPCGのMICをもとに、NCCLSの基準にならない、肺炎球菌はPenicillin-Sensitive *S. pneumoniae* (以下PSSPと略)、Penicillin-insensitive *S. pneumoniae* (以下PISPと略)、Penicillin-resistant *S. pneumoniae* (以下PRSPと略) に以下のように分類された<sup>3)</sup>。

PSSP : PCGのMIC 0.1  $\mu$ g/ml未満  
PISP : PCGのMIC 0.1~2.0  $\mu$ g/ml  
PRSP : PCGのMIC 2.0  $\mu$ g/ml以上

各被験薬剤のMICを肺炎球菌全株及び、PISP株+PRSP株のみに限定して、累積感受性曲線とその度数分布を作成し検討した。

### 結 果

全臨床分離41株のうち、19株は、PISP、PRSPであった。よって、当院におけるPCG耐性化率は、46.3%であった。

対象にした肺炎球菌41株の $\beta$ -lactam薬 (PCG、ABPC、CDTR-PI、CFTM-PI、CPDX-PR、CFDN、CCL) に対するMICの累積感受性曲線とその度数分布を示した (Figure1)。CDTR-PIについてCFTM-PIが最も良い感受性を示し、一方CCLは、高度耐性株が目立った。

\*〒941-8502 新潟県糸魚川市大字竹ヶ花457番地1  
糸魚川総合病院内科

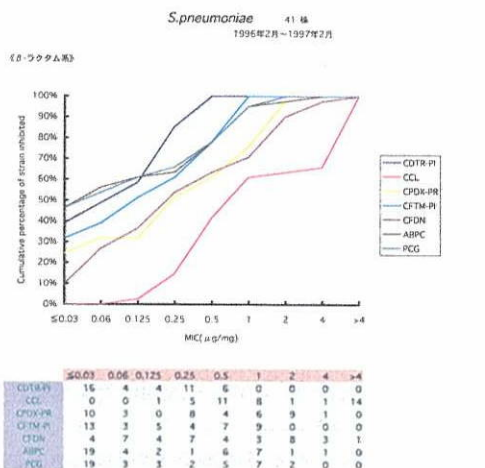


Figure 1 肺炎球菌全株のβ-lactam薬に対する薬剤感受性

次に非βラクタム薬 (CAM, OFLX, MINO) とβ-lactam薬のなかで最も良い感受性を示したCDTR-PIについてのMICの累積感受性曲線とその度数分布を示した (Figure2)。肺炎球菌全体に対しては、非βラクタム薬はβラクタム薬と比べてその感受性は、良好ではなかった。

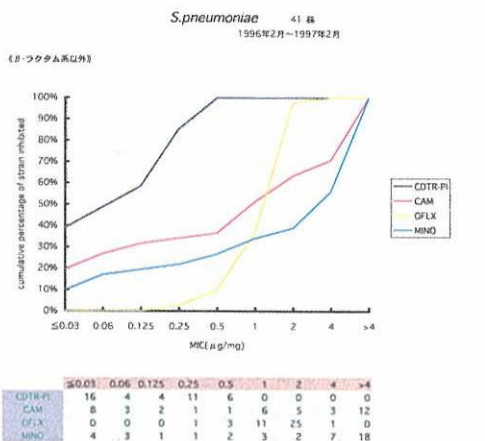


Figure 2 肺炎球菌全株の非β-lactam薬に対する薬剤感受性

同様に肺炎球菌41株の内PISP株とPRSP株を合わせた19株について、各種β-lactam薬に対してMICの累積感受性曲線とその度数分布を示した (Figure3)。

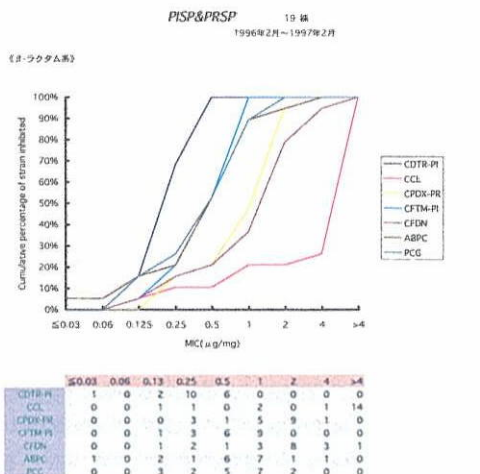


Figure 3 PISP株+PRSP株のβ-lactam薬に対する薬剤感受性

PRSPは19株中2株で、全肺炎球菌41株中2株4.9%であった。CPDX-PR、CFDNには、軽度耐性化がみられ、CCLでは高度耐性化が進んでいた。一方、PISP、PRSPにたいしても、CDTR-PIは、良好な感受性を示した。

同様にPISP、PRSP19株について、非βラクタム薬とβ-lactam薬のなかで最も良い感受性を示したCDTR-PIについて、MICの累積感受性曲線と度数分布を示した (Figure4)。new macrolide薬、new quinolon薬いずれでも耐性化が進んでいたが、特に、CAMは、2峰性の分布をとった。

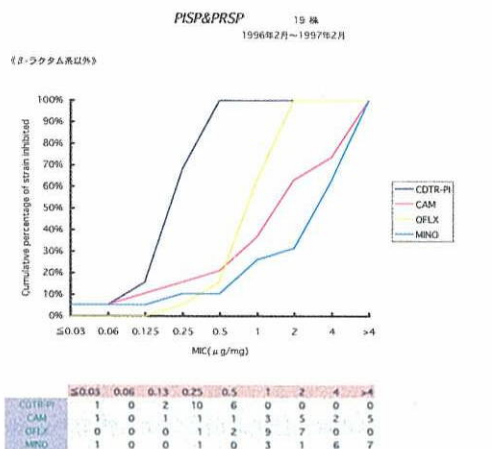


Figure 4 PISP株+PRSP株の非β-lactam薬に対する薬剤感受性

### 考 察

肺炎球菌は、ヒト下気道感染症の起炎菌として、黄色ブドウ球菌、インフルエンザ桿菌、緑膿菌、*Moraxella catarrhalis* とならんで最も重要である。特に、ウイルス感染が先行して気道上皮細胞が破壊され、粘膜バリアーが破綻したとき、局所の感染防御能が低下し、急性下気道感染症を発症する。virulenceは強く、強毒菌とされており、臨床的には、迅速な対応と適切な薬剤の選択が必要とされる。殊に、乳幼児、高齢者やimmunocompromized hostに対しては、重篤な感染症をひきおこし注意が必要である。また肺炎球菌は、 $\beta$ -lactamaseを産生するインフルエンザ桿菌や*Moraxella catarrhalis*との複数菌感染をきたすこともしばしばあり、留意しないといけない。

さらに、近年、臨床分離株にしろるペニシリン耐性肺炎球菌の増加が指摘されており<sup>10)</sup>、全国的には約30%がペニシリン耐性であるとされている。この比率は、MRSAの場合と異なり病院の規模によらず、個人診療所でもほぼ同じくらいといわれている<sup>11)</sup>。

我々の検討では、46.3%と約半数がPCG耐性株であったが、これは母数が41検体と小さかった事を考慮しても高い数値であり、抗生剤の選択に注意しないといけない。また、当院では、MICの測定はroutineには行われておらず、簡易的には昭和1濃度disk法で、CCLとCefalexin (CEX)の感受性阻止円を判定することにより、推定できるとの出口らの報告もある<sup>9)</sup>。しかし、肺炎球菌の46.3%がPCG耐性菌であった事を考慮に入れると、今後MICを測定しなくても、当院における肺炎球菌感染症に対しては、常にPISPないしPRSPを念頭に置く必要があると思われる。また当院分離のペニシリン耐性肺炎球菌は、new macrolide薬、new quinolon薬、Tetracyclin薬いずれにも耐性を示し、いわゆる多剤耐性となっていた<sup>12)</sup>こと、及びPISP、PRSPに対しては、CCLはほぼ無効で、new oral cefemのなかでも感受性分布にかなりの差がある事にも留意しないといけない。

肺炎球菌の薬剤耐性機序は $\beta$ -lactamaseの誘導によるものではなく、penicillin-binding protein (以下PBPと略) 2B、PBP 1A、PBP 2X/2A等に対する結合親和性の低下によるとされている<sup>7)</sup>。よって、今後当院での耐性化の進行を考えると、肺炎球菌の感染が疑われた場合は、肺炎球菌に対する抗菌力が高く耐性化の少ない薬剤の選択が要求される。即ち経口薬では、CFDT-PI、CFTM-PI、また今回は検討しなかったが、cefetamet pivoxil (CFTM-PI)等が第一選択薬として有用性が高いと思われる。注射薬の中ではpi-

peracillin (PIPC)、cefotaxim (CTX)、ceftriaxon (CTRX)、cefpirome (CPM)、cefepime (CFPM)等があげられる<sup>1)</sup>。もしPCGやABPCを選択した場合は、高用量を用いなければならないと考えられる<sup>8)</sup>。PRSPに対しては、carbapenem系薬が有効であるが、髄膜炎などのペニシリン、 $\beta$ ラクタム系薬剤の移行の悪い部位の感染症には、治療が難治化することが多く、vancomycin (VCM) やrifampicin (REP)が適応となる<sup>10)</sup>。

### 結 語

1. 当院における肺炎球菌のPCGに対する耐性化率は、46.3%であった。
2. 当院分離のペニシリン耐性肺炎球菌は、多剤耐性となっていた。
3. 肺炎球菌に対して比較的感受性の優れていた経口セフェム薬のなかでも、耐性化の進行している薬剤があり、臨床での選択には充分留意する必要があると考えられた。

### 参考文献

- 1) 紺野昌俊、生方公子、吉田繁、井上真美子他：全国各地で分離された肺炎球菌の疫学的研究。感染症誌1338-1351、1994
- 2) 厚生省薬務局安全課（監修）；（財）医療情報システム開発センター（編集）：抗生物質感受性状況調査報告。1993年（上）～1996年（上）、薬事時報社、東京。
- 3) Appelbaum PC：Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*；an overview. Clin Infect Dis:77-83、1992
- 4) 中塩哲士：肺炎球菌感染症の諸問題—検出状況；市井一次医療機関における検出状況。臨床と微生物22：161-165、1995
- 5) 嶋田甚五郎、中塩哲士：一次医療機関における呼吸器感染症由来分離菌の薬剤感受性。Chemotherapy42：1103-1112、1984
- 6) 出口浩一：臨床微生物学的検査p232-p234、1995、ユニオンエース
- 7) 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10：652-631、1994
- 8) 田中久夫：当院におけるPISP (*Penicillin - insensitive Streptococcus pneumoniae*)の臨床的意義と問題点および薬剤感受性。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌14：104-109、1996
- 9) 和田光一、石塚修、塚田弘樹、荒川正昭：肺炎球菌呼吸器感染症。化学療法の領域10：633-640、1994

## Current status of penicillin esistant pneumococci in our hospital

Katsumi Hirahara\* and Takao Saito\*

Of 41 clinically isolated pneumococcus strains detected from February 1996 to February 1997 in our hospital, 19 were found to be penicillin resistant pneumococci (PISP and PRSP). The rate of PCG resistance was 46.3% in our hospital. PRSP was detected in 2 of the 19 strains, accounting for 4.9% of all 41 pneumococci. Penicillin resistant pneumococci isolated in our hospital have become multiple-drug resistant. CCL was almost completely ineffective against these bacteria, and new oral cefems varied greatly in sensitivety distribution.

Key words: penicillin resistant pneumococcus, multiple drug resistance, MIC, CDTR-PI, CFTM-PI

---

*\*Department of Medicine, Itoigawa General Hospital  
Takegohana457-1, Itoigawa, Niigata941-8502*